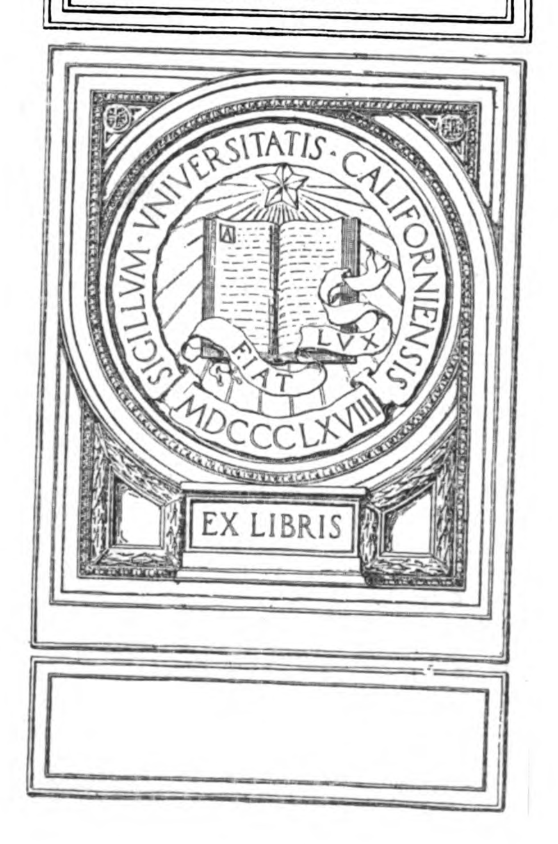



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS



ERGEBNISSE
DER INNEREN MEDIZIN
UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

F. KRAUS · ERICH MEYER · O. MINKOWSKI · FR. MÜLLER
H. SAHLI · A. SCHITTENHELM
A. CZERNY · O. HEUBNER · L. LANGSTEIN

REDIGIERT VON

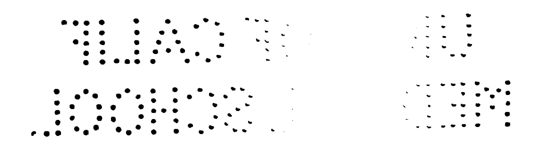
L. LANGSTEIN BERLIN
ERICH MEYER z. Zt. FRANKFURT a. M.
A. SCHITTENHELM KIEL

SIEBZEHNTER BAND

MIT 81 ABBILDUNGEN IM TEXT



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1919



Inhaltsverzeichnis.

I. Die koordinierten Gliederreflexe des menschlichen Rückenmarks.

Von

A. Böhme-Bochum.

Literatur.

1. Böhme, Vergleichende Untersuchungen über die reflektorischen Leistungen des menschlichen und des tierischen Rückenmarks. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1916. **121.** S. 129.
2. — Hautreflexe an den Armen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **56.** 1917. S. 267.
3. — Das Verhalten der Antagonisten bei spinalen Reflexen und die Reflexumkehr. Ebenda. **56.** S. 256.
4. — Untersuchungen über die koordinierten Reflexe des menschlichen Lendenmarks, besonders die rhythmischen Reflexe. Ebenda. **56.** S. 217.
5. — und Weiland, Einige Beobachtungen über die Magnus-de Kleijnschen Hals- und Labyrinthreflexe beim Menschen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **48.**
6. Foerster, Die Mitbewegungen. Jena 1903.
7. — Die Contracturen bei den Erkrankungen der Pyramidenbahn. Berlin 1906.
8. Gierlich, Wesen und Therapie der hemiplegischen Lähmung. Wiesbaden 1913.
9. Magnus, Zur Regelung der Bewegungen durch das Zentralnervensystem I bis IV. Arch. f. d. ges. Physiol. **130** u. **134.**
10. — und de Kleijn, Die Abhängigkeit des Tonus der Extremitätenmuskeln von der Kopfstellung. Ebenda. **145.** S. 405.
11. — — Weitere Beobachtungen über Hals- und Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln des Menschen. Ebenda. **160.** S. 429.
12. Marie und Foix, Semaine méd. Januar 1914.
13. — — Rev. neurol. **20.**
14. Marinesco und Noica. Ebenda. **25.**
15. v. Monakow, Aufbau und Lokalisation der Bewegungen beim Menschen. Leipzig 1910.
16. Rothmann, Die Restitutionsvorgänge bei den cerebralen Lähmungen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **40.** 1914.
17. Sherrington, The integrative action of the nervous system. London 1911.
18. Trendelenburg, Vergleichende Physiologie des Rückenmarks. Ergebn. d. Physiol. **10.** S. 454.

Die Physiologen bezeichnen als koordinierte Reflexe solche Reflexbewegungen, bei denen auf einen sensiblen Reiz hin durch das Zusammenarbeiten einer ganzen Anzahl von Muskeln eine bestimmte zweckmäßige Bewegung erzielt wird. Der Wischreflex des Frosches, durch den ein Tropfen Säure mit der Hinterpfote von der Körperoberfläche entfernt wird, der Kratzreflex des Hundes sind koordinierte Reflexe. Auch beim Menschen sind zahlreiche Reflexe dieser Gruppe allgemein bekannt, z. B. der Schluckreflex, der Würg- und Brechreflex. Die Entleerungsreflexe des Mastdarms und der Blase gehören dahin. Während die erstgenannten Reflexe ihre Zentra im verlängerten Mark haben, sind die letzteren reine Rückenmarksreflexe, die allerdings durch vom Gehirn kommende Bahnen stark beeinflußt werden können.

Die physiologischen Forschungen von Goltz, Freusberg, Philippson, Sherrington und anderen haben nun gezeigt, daß auch die zur Ortsbewegung führenden Bewegungen, das Gehen, Springen, ebenso das Stehen in die Reihe dieser koordinierten Rückenmarksreflexe gehören. Ein Hund, dessen Rückenmark im Brustteil völlig durchtrennt ist, bei dem also die Hinterbeine nur noch mit dem Lendenmark in Verbindung stehen, vermag nach Abklingen der Operationsschädigung die Hinterbeine wieder zu benutzen, zu stehen und zu gehen. Ein enthirntes Tier, bei dem das Hirn vom verlängerten Mark völlig getrennt ist, vermag ebenfalls zu stehen und Gehbewegungen auszuführen; also auch die Vorderbeine können sich koordiniert bewegen, wenn sie dem Einfluß des Gehirns völlig entzogen sind. In eingehenden Untersuchungen hat Sherrington nachgewiesen, daß die so verwickelten Bewegungen des Ganges sich aus einer Reihe von kettenartig ineinandergreifenden Reflexen zusammensetzen.

Danach sind also dem tierischen Rückenmark auch der höheren Tiere weitgehende koordinierende Fähigkeiten zuzusprechen. Die Ergebnisse der Tierversuche forderten dazu auf, zu prüfen, wie weit sie sich auf den Menschen übertragen ließen. Bis vor kurzem war auf diesem Gebiete wenig bekannt. Im Bereich der Gliederbewegungen des Menschen stellt der sogenannte Flucht- oder Verkürzungsreflex des Beines, der auf Reizung der Fußsohle auftritt, ein bekanntes Beispiel eines koordinierten Beinreflexes dar. Auch reflektorische Streckbewegungen des Beines, ebenso reflektorische Beugungen oder Streckungen der Arme, sind vereinzelt beobachtet worden. Eine eingehende Forschung auf diesem Gebiete hat aber erst in den letzten Jahren eingesetzt (Pierre Marie und seine Schüler, Böhme). Eine Übersicht über die Ergebnisse dieser Untersuchungen soll hier gebracht werden. Vorangeschickt sei dieser eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse des Tierversuches.

Die zweckmäßigen Bewegungen der Beine, besonders beim Gange, lassen sich im wesentlichen auf zwei Bewegungskomplexe, die Verkürzung (Beugung) und die Verlängerung (Streckung) des Beines zurückführen. Das Spielbein wird während des Vorwärtsschwingens in Hüfte und Knie gebeugt, im Fuß dorsalflektiert und auf diese Weise verkürzt, beim Standbein dagegen sind Hüfte und Knie gestreckt und

die Plantarflektoren des Fußes angespannt. Während das eine Bein sich beugt, streckt sich das andere, in der folgenden Phase wechseln die beiden Beine ihre Bewegungsart. Die physiologische Analyse der Gangreflexe hat also zunächst die Aufgabe, das Zustandekommen der reflektorischen Beuge- und Streckbewegungen, die Verknüpfung der Bewegungen des einen Beins mit denen des anderen und die Bedingungen der Aufeinanderfolge der Bewegungen zu untersuchen.

Verkürzungsreflexe — wir nennen sie mit den Physiologen kurz Beugereflexe — lassen sich leicht am Tiere mit durchschnittenem Brustmark durch stärkere Reizungen der Haut des Beines, besonders der Sohle, erzielen. Verlängerungs-(Streck-)reflexe sind schwieriger zu erhalten und nur bei solchen Tieren, die die schädigenden Folgen der Operation längst überwunden haben und sich völlig wohl fühlen. Sherrington zeigte, daß Druck gegen die Fußsohle oder auch eine ganz leichte mechanische oder elektrische Reizung der Fußsohle ein hierfür geeigneter Reiz ist.

Hier wie bei allen andern koordinierten Reflexen beobachtet man als allgemeines Gesetz gleichzeitig mit der Zusammenziehung der für die Reflexbewegung nötigen Muskeln die Erschlaffung, Hemmung, ihrer Antagonisten, falls diese vorher innerviert waren. Beim Beugereflex also erschlaffen die zur Streckung dienenden Muskeln, beim Streckreflex die der Beugung dienenden.

Wenn an einem Hinterbein durch einen starken Reiz ein Beugereflex ausgelöst wird, so sieht man gleichzeitig am anderen Bein eine reflektorische Streckung eintreten, und umgekehrt bewirkt die Auslösung eines Streckreflexes an einem Bein gleichzeitig eine reflektorische Beugung des anderen. Durch diese beiden Reflexe — den gekreuzten Streck- und den gekreuzten Beugereflex — sind also in einem bestimmten Augenblick die Bewegungen des einen Beins mit denen des anderen verknüpft.

Eines anderen Mechanismus bedarf es, um die richtige zeitliche Aufeinanderfolge der Bewegungen an einem Bein zu gewährleisten. Sherrington beobachtete, daß nach Aufhören eines zu einer kräftigen reflektorischen Beugung führenden Reizes an die Beugung sich ein Streckreflex des gleichen Beines anschloß, ohne daß ein neuer Reiz angewandt wurde; das Bein kehrte in seine Anfangslage zurück. Unter Umständen konnte auch während eines länger dauernden elektrischen Reizes auf die Beugung eine Streckung folgen. In ähnlicher Weise kann sich an einen Streckreflex nach Aufhören des auslösenden Reizes oder auch noch während des Reizes eine reflektorische Beugezuckung anschließen. Diese Erscheinung, die Ablösung eines Reflexes durch den entgegengesetzten Reflex, wird als Reflexrückschlag, Rückschlagszuckung, bezeichnet. Sie ist ein Ausdruck der den Zentren innewohnenden Neigung zu abwechselnder Erregung und Hemmung. Während das Zentrum der Beuger sich im Erregungszustande befindet, ist das der Strecker gehemmt (Hemmung der Antagonisten). An diese Hemmung schließt sich aber unmittelbar ein Erregungszustand an, der sich

im Auftreten des Streckreflexes äußert. Dieser geht wieder mit einer Hemmung des bis dahin tätigen Beugerzentrums einher. Dieser automatische Wechsel von Hemmung und Erregung ermöglicht damit eine rhythmische Tätigkeit, bei der abwechselnd Beuger und Strecker in Tätigkeit treten.

Begünstigt wird dieser Wechsel von Beugung und Streckung noch durch den Einfluß, den die jeweilige Lage des Gliedes auf den Ablauf des Reflexes hat. Magnus hat eingehend diese Einflüsse untersucht. Danach vermag ein Reiz, der im allgemeinen zur Beugung des Gliedes führt, umgekehrt die Streckung hervorzurufen, wenn das Glied bei Anwendung des Reizes sich bereits in gebeugter Stellung befand; und ebenso vermag ein im allgemeinen zur Streckung führender Reiz eine Beugung auszulösen, wenn das Glied bereits in Streckstellung war. So ruft — das haben besonders die Beobachtungen am Menschen ergeben — eine Reizung der Leistengegend im allgemeinen eine Streckung des Beines hervor, bei schon gestrecktem Bein dagegen nicht selten eine Beugung. So tritt also unter dem Einfluß der Lage eine „Umkehr des Reflexes“ ein. Nach Magnus ist eine solche Reflexumkehr nur möglich bei Vorhandensein der Bahnen der Muskelsensibilität. Man muß sich also vorstellen, daß auf diesen Bahnen dauernd Reize zu den Zentra der Beuger und Strecker fließen, die je nach der Stellung des Gliedes, d. h. also der passiven Spannung der Muskulatur das Zustandekommen einer reflektorischen Zuckung begünstigen. In der Streckstellung wird durch diese auf den Bahnen der tiefen Sensibilität zufließenden Reize die Entstehung einer Beugezuckung begünstigt, in der Beugestellung die einer Streckzuckung.

Durch das Zusammenwirken dieser Reflexe ist in der Tat das Zustandekommen der Gangbewegung beim Tiere mit durchschnittenem Brustmark in seinen wesentlichsten Zügen geklärt. Die gleichen Beziehungen wie zwischen den Reflexen der Hinterbeine bestehen nun auch zwischen denen der Vorderbeine, wie die Unteruchungen am enthirnten Tiere erweisen. Und Vorder- und Hinterbein der gleichen Seite sind ihrerseits wieder in ähnlicher Weise in ihren Reflexbewegungen miteinander verknüpft, wie die Hinter- bzw. Vorderbeine, d. h. die reflektorische Beugung des linken Hinterbeins löst gleichzeitig eine Streckung des linken Vorderbeins aus und umgekehrt. Die wesentlichsten Gesetze für den Reflexgang des Vierfüßlers sind damit gegeben. Aber die Beine können noch in anderer koordinierter Weise gebraucht werden, z. B. zum Stehen und Springen. Zum Stehen ist eine dauernde gleichmäßige Anspannung der Streckmuskeln aller Beine erforderlich. Eine solche tonische Streckung wird mit Regelmäßigkeit bei Tieren beobachtet, bei denen das Zentralnervensystem zwischen Mittelhirn und verlängertem Mark durchschnitten ist. Hier ist also am Zustandekommen des Reflexes außer dem Rückenmark noch das verlängerte Mark beteiligt. Bei Menschen treten tonische Streckreflexe der Beine auch nach Querschnittsläsion des Brustmarks auf, lassen sich also als reine Rückenmarksreflexe nachweisen.

Beim Springen werden die Hinterbeine gleichzeitig gebeugt und unmittelbar danach kräftig gestreckt. Auch die hierzu erforderlichen Bewegungen, eine doppelseitige Beugung und eine doppelseitige Streckung sind als Reflexe vorgebildet. Stärkere Reizung einer Fußsohle bewirkt im allgemeinen, wie erwähnt, Beugung des gereizten, Streckung des anderen Beins (gekreuzter Streckreflex). Wenn aber beide Beine sich anfangs in Streckstellung befinden, so beugen sie sich auf Reizung einer Sohle häufig gleichzeitig. Der von Magnus festgestellte Einfluß der Lage macht sich eben auch hierbei geltend: Das anfangs gebeugte Bein neigt zur reflektorischen Streckung, das anfangs gestreckte Bein dagegen zur Beugung.

Ähnlich kann bei gebeugten Beinen durch leichten Druck gegen eine Fußsohle oft ein doppelseitiger Streckreflex hervorgerufen werden.

Wir sehen also, daß die wichtigsten Leistungen der Glieder beim Tiere als Reflexe des Rückenmarks vorgebildet sind, daß dieses also nicht nur ein der Leitung und Ernährung der Neuronen dienendes Organ ist, sondern daß ihm eine hohe koordinatorische Bedeutung zukommt.

Die Ergebnisse des Tierversuchs zeigen den Weg, wie auch das Rückenmark des Menschen einer Prüfung seiner koordinatorischen Leistungen zu unterziehen ist. Entsprechend der vorangehenden Darstellung der Tierversuche sind die gleichen Reflexe beim Menschen zu prüfen.

Zur Untersuchung eignen sich Krankheitsfälle, bei denen das Rückenmark von den höheren Abschnitten des Zentralnervensystems möglichst weitgehend abgetrennt ist. Es ist bereits vorher darauf hingewiesen worden, daß für die Reflexuntersuchungen im Tierversuch nur solche Tiere geeignet sind, die den schweren Eingriff der Rückenmarksdurchschneidung ganz überwunden haben, völlig munter und frei von Druckgeschwüren sind. Beim Menschen mit völliger Durchtrennung des Rückenmarks pflegen sich nun regelmäßig die schwersten Störungen des Allgemeinbefindens einzustellen. Es entwickeln sich Druckgeschwüre, Ödeme, eine Infektion der Harnwege. Wir dürfen uns daher nicht wundern, wenn diese Fälle sich im allgemeinen nicht für solche Reflexuntersuchungen eignen. Häufig fehlen die Reflexe völlig, in anderen Fällen sind der Verkürzungsreflex, mitunter auch die Sehnenreflexe vorhanden, weitere Reflexe aber kaum. Weit geeigneter für die Reflexuntersuchungen sind die Fälle, bei denen es allmählich, besonders durch Druck, zu einer völligen oder fast völligen Leitungsunterbrechung des Rückenmarks ohne anatomische Durchtrennung gekommen ist. Die Kompressionsmyelitis bei Caries, Tumoren, auch die Lues des Rückenmarks, die multiple Sklerose, die infektiöse Myelitis schaffen häufig das Bild einer völligen Leitungsunterbrechung des Rückenmarks ohne wesentliche Störung des Allgemeinbefindens, ohne Druckgeschwüre, ohne schwerere Infektionen der Harnwege. Wenigstens können diese Störungen, wenn sie zeitweise vorhanden gewesen sind, später wieder völlig zurückgehen. Solche Fälle sind am geeignetsten für die Nachforschungen

nach koordinierten Gliederreflexen. Es muß aber betont werden, daß man nicht erwarten darf, die Gesamtheit der hier zu schildernden Reflexe in jedem Falle nebeneinander zu finden, das ist nur ausnahmsweise der Fall. Meist muß man sich damit begnügen, hier diesen, dort jenen Reflex nachzuweisen, und auch dazu gehört oft große Geduld, da die Reflexe sehr leicht ermüden.

Auch Fälle schwerer Hirnerkrankung mit Ausschaltung der vom Hirn zum Rückenmark führenden Bahnen erweisen sich häufig für solche Untersuchungen als geeignet, so z. B. Fälle mit doppelseitiger Kapselblutung oder mit Durchbruch einer Hirnblutung in die Ventrikel. Allerdings erlauben diese Erkrankungen nicht so leicht eine Lokalisation des Reflexes, da das Rückenmark dann noch mindestens mit dem verlängerten Mark in Verbindung steht. Im folgenden sollen die einzelnen koordinierten Reflexe besprochen werden, wie sie sich besonders bei Kranken mit Querschnittsläsionen beobachten lassen.

Verkürzungsreflex.

Stärkere Reizung der Fußsohle ruft beim Menschen in Fällen von Querschnittsläsion des Brustmarks den bekannten Verkürzungsreflex hervor, der sich in Beugung der Hüfte und des Knies und Dorsalflexion des Fußes und der Zehen, besonders der großen Zehe äußert. Bei schwächerer Reizung tritt oft nur die Dorsalflexion der großen Zehe als einziger Teil dieses Reflexes auf, der Babinskische Reflex. Die verschiedenartigsten Reize, Stechen, Streichen, Elektrizität, Kälte, in manchen Fällen auch einfache Berührung, lösen den Verkürzungsreflex aus, der häufig nicht nur von der Fußsohle, sondern auch von anderen Teilen der Beinhaut, mitunter selbst von der Bauch-, Brust- oder Kopfhaut der gleichen Seite zu erzielen ist. Eine Reihe mit besonderen Namen belegter Reflexvorgänge stellt nur Erscheinungsformen dieses Reflexes dar, die sich lediglich durch Ort und Art der Auslösung unterscheiden. Dahin gehören neben dem Babinskischen Reflex der von Oppenheim, Schäfer (Drücken der Achillessehne), Gordon (Druck auf die Wade). Ein sehr wirksamer Reiz zur Erzielung des Verkürzungsreflexes, besonders in Fällen mit starken Streckspasmen, ist die passive kräftige Plantarflexion der Zehen (Brown-Séquard und Charcot).

Der Reflex hat tonischen Charakter, er überdauert den Reiz, wenigstens wenn letzterer kurz ist, er zeigt weiter im Gegensatz zu den Sehnenreflexen in ausgesprochenem Maße die Eigenschaft der Ermüdbarkeit. Ein Reiz, der zu seiner Auslösung genügte, verliert nach einigen Wiederholungen seine Wirksamkeit, es bedarf eines stärkeren Reizes, bis schließlich auch die stärksten Reize wirkungslos sind.

Die bei dem Reflex eintretende Zusammenziehung der Verkürzer ist mit einer Erschlaffung der Verlängerer, also einer Hemmung der Antagonisten, verbunden, wenigstens wenn diese vorher angespannt waren. Diese Hemmung der Antagonisten läßt sich sehr gut in jenen Fällen von Querschnittsläsion zeigen, in denen starke Streckspasmen

bestehen. Legt man z. B. einen solchen Kranken so auf das Querbett daß die Unterschenkel und Füße frei aus dem Bett herausragen, so befinden sich diese infolge der starken Streckspasmen zunächst noch in starrer, passiv kaum überwindbarer Streckstellung, trotzdem sie nicht unterstützt sind. Übt man jetzt einen kräftigen Beugereiz aus (Stechen der Sohle mit der Nadel oder passiver Plantarflexion der Zehen), so erschlafft der Quadriceps plötzlich, der bis dahin gestreckte Unterschenkel fällt herab, gleichzeitig tritt Beugung der Hüfte und Dorsalflexion des Fußes und der Zehen ein. Ebenso ist der lebhafteste Patellarklonus, der durch eine kräftige oszillierende Anspannung des Quadriceps bedingt ist, durch die gleichen Beugereize sofort zu unterdrücken.

Verlängerungsreflex.

Die Verlängerungs- oder Streckreflexe des Beines, die sich in einer Streckung der Hüfte und des Knies und Plantarflexion des Fußes und der Zehen äußern, sind wesentlich seltener als der Verkürzungsreflex zu beobachten. Auch beim Tier mit durchtrenntem Brustmark treten die Streckreflexe ungleich schwieriger auf als die Beugereflexe.

Reizung der Haut in der Leistengegend ruft in Fällen von Querschnittsläsion des Menschen mitunter, jedoch recht selten, eine Beinstreckung hervor (Westphal und Remak, Strümpell). Ebenso vermag Druck gegen die Fußsohle des gebeugten Beines mitunter eine reflektorische Streckung des Beines mit Plantarflexion des Fußes auszulösen.

Am regelmäßigsten konnte ich in einigen Fällen von Querschnittsläsion mit Aufhebung der willkürlichen Beweglichkeit der Beine den Streckreflex durch ganz leichte Reizung der Fußsohle erzielen. Leises Streichen, besonders aber elektrische Reizung mit schwachen faradischen Strömen, war hier das wirksamste Mittel. Stärkere Reize an gleicher Stelle bedingen statt des Streck- einen Beugereflex. Ein Beispiel eines Versuches mit elektrischer Reizung möge das veranschaulichen:

Querschnittsläsion infolge von Myelitis infectiosa.

Rollenabstand	Reaktion
7 cm	0
6 „	Leichte Plantarflexion der Zehen.
5 „	Streckung des ganzen Beins.
4 „	Leichte Beugung des Beins.
2 „	Kräftige andauernde Beugung des Beins.

Während bei einem Rollenabstand von 7 cm noch keinerlei Reaktion eintrat, löste Reizung bei 6 cm Abstand eine leichte Plantarflexion der Zehen aus, also einen Bestandteil des Verlängerungsreflexes. Bei 5 cm trat eine volle Streckung des Beines ein, kräftigere Reize führten zur Beugung.

Durch schwache faradische Reizung konnte hier nicht nur von der Sohle, sondern fast von der gesamten Oberfläche des Beines aus

eine reflektorische Streckung erzielt werden. Das Wesentliche ist also nicht der Ort, sondern die Stärke des Reizes. Die elektrische Reizung eignet sich infolge ihrer Abstufbarkeit naturgemäß für solche Untersuchungen am besten.

Auch hier läßt sich die Hemmung der Antagonisten bei geeigneter Versuchsanordnung zeigen. Wenn unmittelbar vor der Auslösung des Streckreflexes ein kräftiger tonischer Beugereflex erzielt worden ist, so erschlaffen die noch prall gespannten Beuger in dem Augenblick, wo infolge des neuen Reizes der Streckreflex einsetzt.

In die Reihe der Streckreflexe gehört auch der Patellarreflex. Wenn man bei Kranken mit Störung der Pyramidenbahn den Patellarreflex auslöst, so sieht man nicht nur eine Streckung des vorher gebeugten Knies infolge der Zusammenziehung des Quadriceps eintreten, sondern häufig auch eine Streckung der Hüfte, Plantarflexion des Fußes und der Zehen, also einen typischen Verlängerungsreflex. Dieser Erfolg der Reizung ist am besten bei Seitenlage des Kranken und leichter Unterstützung des zu untersuchenden Beines zu beobachten.

Ebenfalls hierher zu zählen sind die Streckspasmen, die bei manchen Kranken mit Querschnittsläsion bei jedem Lagewechsel, mitunter bei leiser Berührung auftreten, ebenso bei dem Versuch, das schlaff daliegende gestreckte Bein plötzlich passiv zu beugen. Hier kommt zwar meist keine gröbere Ortsbewegung des Beines zustande, da dieses bereits in Streckstellung liegt, der Reflex äußert sich lediglich in der krampfhaften und anhaltenden Anspannung des Quadriceps, der Wadenmuskeln und der Muskeln der Plantarbeuger der Zehen.

Häufig sieht man ferner bei Paraplegien einen tonischen Streckreflex eintreten, wenn das vorher gebeugte Bein passiv in Streckstellung gebracht oder dieser auch nur genähert wird. Die Beine schnappen dann mitunter geradezu durch die plötzliche Anspannung der Streckmuskeln in die volle Streckstellung ein.

Gekreuzter Streckreflex.

Der gekreuzte Streckreflex läßt sich außer in Fällen von Querschnittsläsion auch bei Hemiplegien nicht selten nachweisen. Sein Nachweis geschieht am besten in der Seitenlage des Kranken; das Bein, an dem die Streckung beobachtet werden soll, muß sich oben befinden und locker in Beugestellung gehalten werden, das unten liegende ist gestreckt. Löst man jetzt an dem unten liegenden Bein durch wiederholtes kräftiges Stechen der Fußsohle oder kräftiges passives Plantarbeugen der Zehen — es bedarf eines starken Reizes — einen energischen Beugereflex aus, so streckt sich gleichzeitig das oben liegende gebeugte Bein in Hüfte und Knie, häufig unter gleichzeitiger Plantarflexion des Fußes und der Zehen. Mitunter ist dieser Verlängerungsreflex nur an einem der beteiligten Gelenke, mitunter an allen zu beobachten. Befinden sich anfangs beide Beine in Streckstellung, so daß Hüfte und Knie sich nicht weiter strecken können, so kann man als Äußerung des gekreuzten Streckreflexes bisweilen doch noch eine

Plantarflexion des Fußes und der Zehen oder der Zehen allein beobachten.

Gekreuzter Beugereflex.

Ebenso wie reflektorische Beugung eines Beines eine Streckung des anderen, den gekreuzten Streckreflex, auszulösen vermag, so sieht man mitunter eine reflektorische Beinstreckung von einer Beugung des anderen Beines begleitet, also einen gekreuzten Beugereflex. Wie bereits erwähnt, sind Streckreflexe wesentlich seltener als Beugereflexe zu beobachten. Dies ist eine Ursache dafür, daß auch der an einen Streckreflex gebundene gekreuzte Beugereflex nur selten zu beobachten ist. In manchen Fällen von Querschnittsläsion ist er wenigstens zeitweise sehr deutlich. Löst man, etwa durch leises Sohlenstreichen, an dem einen in Beugestellung befindlichen Bein eine kräftige reflektorische Streckung aus, so vollführt gleichzeitig das andere bis dahin in Streckstellung befindliche Bein eine ausgiebige Beugezuckung.

Während man im Falle des gekreuzten Streck- und des gekreuzten Beugereflexes gleichzeitig entgegengesetzte Bewegungen an den beiden Beinen beobachtet, treten gelegentlich bei Reizung eines Beins in beiden Beinen gleichsinnige Reflexbewegung auf.

Doppelseitiger Beugereflex.

Bekannt ist die Tatsache, daß in Fällen von Querschnittserkrankung Reizung einer Fußsohle mitunter eine Dorsalflexion beider großen Zehen bewirkt. Es ist oben bereits erwähnt, daß die reflektorische Dorsalflexion der Zehen, besonders der großen Zehe, als Teilerscheinung des Verkürzungsreflexes angesehen werden kann. Es stellt also dieser „Doppelseitige Babinski" eine unausgesprochene Form des doppelseitigen Beugereflexes dar. Nicht selten wird aber auf kräftigere Reizung einer Fußsohle ein doppelseitiger, voll entwickelter Verkürzungsreflex mit Beugung beider Beine in Hüfte und Knie und Dorsalflexion der Füße und Zehen beobachtet. Der doppelseitige Verkürungsreflex tritt am leichtesten auf, wenn der Kranke auf dem Rücken liegt und beide Beine gestreckt sind.

Doppelseitiger Streckreflex.

Bei Kranken mit stark ausgeprägten Streckspasmen sieht man nicht selten, daß leichte Reizung eines Beins eine plötzliche heftige Streckung beider Beine auslöst. Zur Beobachtung dieser Erscheinung sind die Beine am besten vorher leicht zu beugen. Die gleiche kräftige Streckung beider Beine tritt oft ein, wenn ein solcher Kranker im Bett durch Arm- und Rumpfbewegungen seine Lage ändert. Die dabei auf die Beine wirkenden Berührungsreize lösen die doppelseitige Streckung aus.

Rückschlagszuckungen.

Die Rückschlagszuckungen sind nur selten beim Menschen zu beobachten. Die häufigste Form, in der sie sich hier äußern, ist die

Streckung nach einer vorangegangenen reflektorischen Beugung. Das Bein, das auf einen stärkeren Reiz hin sich kräftig gebeugt hat, streckt sich mitunter gleich danach wieder unter energischer Anspannung der Verlängerungsmuskeln. Am besten ist die Erscheinung wieder in Seitenlage des Kranken zu beobachten, wobei das zu untersuchende Bein sich oben befindet und vom Untersuchenden an der Wade leicht unterstützt wird. So sind die störenden Einflüsse der Schwerkraft und der Reibung an der Unterlage ausgeschaltet. Aber diese Rückschlagsstreckung ist doch nur selten zu beobachten, und noch seltener eine Rückschlagsbeugung nach vorangegangener reflektorischer Streckung. Die günstigste Gelegenheit zur Beobachtung der Rückschlagsbeugung bietet noch der gekreuzte Streckreflex, dem gelegentlich eine solche Beugung folgt.

Einfluß der Lage.

Schon aus den Beobachtungen über die gekreuzten und die doppelseitigen gleichsinnigen Reflexe ließ sich ein Einfluß der Lage auf den Reflexablauf ableiten. Wenn an dem einen, etwa dem rechten Bein ein Beugereflex ausgelöst wird und das andere, linke, sich anfangs in Beugestellung befindet, so streckt es sich gleichzeitig mit der Beugung des rechten Beins. Sind aber beide Beine anfangs gestreckt, so kann Reizung eines Beins Beugung beider Beine hervorrufen. Der gleiche Reiz an einem Bein läßt also am andern Bein das eine Mal eine Streckung, das andere Mal eine Beugung auftreten, je nachdem in welcher Anfangslage es sich befindet. Diese Beispiele lassen sich vermehren.

Reizung der Lendengegend ruft in manchen Fällen, wie oben erwähnt, eine Streckung des gebeugt daliegenden Beins hervor; der gleiche Reiz vermag mitunter bei demselben Kranken eine Beugung auszulösen, wenn das Bein sich anfangs in Streckstellung befindet.

Schlag auf die Patellarsehne ruft gesetzmäßig eine Streckung des Beins hervor. In einem Falle völliger syphilitischer Querschnittsentzündung sah ich dagegen eine kräftige reflektorische Kniebeugung bei Schlag auf die Patellarsehne eintreten, wenn das Bein sich in völliger Streckung befand, eine Streckung, wenn es vorher gebeugt war.

Noch ein anderes, sehr augenfälliges Beispiel dieser Art der Reflexumkehr unter dem Einfluß der Lage sei hier erwähnt: Beim Hemiplegiker ruft Schlag auf die Tricepssehne oft eine Beugung des Ellbogens mit sicht- und fühlbarer Anspannung des Biceps hervor, wenn der Arm anfangs gestreckt war, dagegen eine Streckung durch Tricepscontraction, wenn er anfangs gebeugt war.

Allgemein also begünstigt die anfängliche Beugestellung eine reflektorische Streckung, die Streckstellung eine reflektorische Beugung.

Die einzelnen Elemente der Ortsbewegung der Beine sind also auch beim Menschen als Rückenmarksreflexe vorgebildet. Beuge- und Streckreflex, die Verknüpfung der Bewegung des einen Beins mit der

des anderen durch die gekreuzten und doppelseitigen Reflexe, die zeitliche Verknüpfung durch die Rückschlagszuckung und den Einfluß der Lage sind beim Menschen in der gleichen Weise nachweisbar wie beim Tiere. Die Übereinstimmung mit den Leistungen des tierischen Rückenmarks geht noch weiter. Durch die Aneinanderreihung der oben genannten Reflexe kann es zu länger dauernden, völlig rhythmischen Bewegungen eines oder beider Beine kommen, die mit der Gehbewegung eine überraschende Ähnlichkeit haben. Reizung eines Beins vermag an diesem eine solche rhythmische Aufeinanderfolge von Beugung und Streckung zu erzeugen, mitunter aber auch am andern Bein.

Rhythmische Bewegungen des gereizten Beins.

Streichen der Fußsohle ruft mitunter eine rhythmische Dorsalflexion der großen Zehe hervor; bei stärkerer Reizung der Fußsohle kann sich der Verkürzungsreflex in einer rhythmischen Contraction der Beugemuskeln äußern; es wechseln Anspannung und Erschlaffung. Diese Form der rhythmischen Reaktion dürfte ihren Grund in einer Art refraktärer Phase haben, die manchmal bei den Rückenmarksreflexen sich in ähnlicher Weise zeigen läßt wie am Herzen. Während und unmittelbar nach der Contraction kann das Zentrum unempfänglich — refraktär — für einen neuen Reiz sein. So beobachtete ich, daß bei einer bestimmten Reizstärke (Rollenabstand 6 cm) und häufig aufeinanderfolgenden Reizen nicht jeder Reiz eine Beugezuckung auslöste, sondern erst nach einem Abstand von 10 Sekunden von der vorhergehenden Zuckung. Bei Steigerung der Reizstärken wurde die refraktäre Phase kürzer, war aber auch bei starken Reizen noch deutlich nachweisbar.

Durch rhythmische Anspannung einer bestimmten Muskelgruppe kommt es zwar zu rhythmischen Muskelzuckungen, aber noch nicht ohne weiteres zu rhythmischen Ortsbewegungen der Beine. Hierfür ist es nötig, daß nicht nur die Beuger rhythmisch zucken, sondern abwechselnd mit ihnen auch die Strecker. Die Vorbedingungen sind dazu gegeben im Reflexrückschlag, der Erscheinung, daß an eine reflektorische Beugung sich unmittelbar eine Streckung, an eine solche eine Beugung anschließen kann, und in der Reflexumkehr unter dem Einfluß der Lage. Der gleiche Reiz vermag am gestreckten Bein eine Beugung, am gebeugten eine Streckung hervorzurufen. So werden wir es verstehen, daß eine dauernde Reizung des Schienbeins oder der Sohle in geeigneten Fällen eine rhythmische Aufeinanderfolge von Beugungen und Streckungen hervorrufen kann. Das gestreckt daliegende Bein beugt sich zunächst reflektorisch. Auf das gebeugte Bein wirkt der gleiche Reiz nun als Streckreiz, und diese Wirkung wird noch unterstützt durch die Rückschlagszuckung. Das Bein streckt sich also und gelangt damit wieder in die Ausgangsstellung zurück, aus der heraus das Spiel von neuem sich wiederholt. Ein Versuchsprotokoll sei kurz wiedergegeben.

Fast völlige Querschnittsläsion infolge früherer Myelitis (linkes Bein völlig gelähmt, rechtes fast völlig). Dauernde faradische Reizung des linken Schienbeins mit fest angebrachter Elektrode.

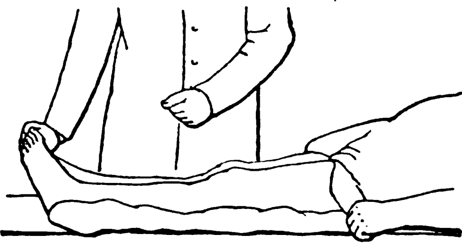
Rollenabstand	Reaktion
5 cm	0
4 „	Streckung
3 „	Beugung
2 „	völlig rhythmische Bewegungen des Beins, mit einer Beugung beginnend.

Es bedarf zur Auslösung rhythmischer Reflexe immer einer gewissen Reizstärke, die imstande ist, sowohl Streck- wie Beugereflexe hervorzurufen. Schwächere, etwa nur für einen Streckreflex ausreichende Reize vermögen den rhythmischen Reflexablauf nicht zu erzielen. Nicht häufig begegnet man Fällen mit rhythmischen Beinreflexen. Nur dann darf man sie erwarten, wenn sowohl Beuge- wie Streckreflexe und auch die Erscheinung der Rückschlagscontraction nachweisbar sind, ein Hinweis auf das Zustandekommen dieser Reflexe.

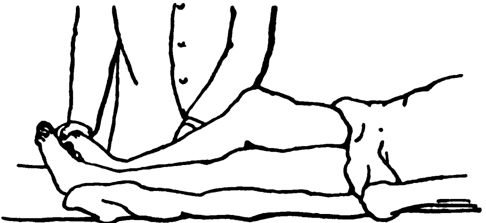
Rhythmische Reflexe am nicht direkt gereizten Bein.

Die Auslösung eines kräftigen Beugereflexes an einem Bein bewirkt einen Streckreflex am andern. Läßt man den Beugereiz auf das bereits gebeugte Bein noch weiter einwirken, so vermag er am andern gestreckten Bein nach dem Gesetz der Reflexumkehr unter dem Einfluß der Lage nun eine reflektorische Beugung hervorzurufen. Begünstigt wird das Zustandekommen der Beugung noch durch den Reflexrückschlag. Das Bein wird also wieder gebeugt und ist nun wieder dem Einfluß des gekreuzten Streckreflexes ausgesetzt. So vermag bei Dauerreizung des einen Beins das andere rhythmische Bewegungen auszuführen. Derartige Bewegungen konnten wiederholt bei Querschnittsläsion beobachtet werden, in der gleichen Weise auch bei Fällen von doppelseitiger Hirnblutung mit Durchbruch in die Ventrikel. Einige nach kinematographischen Aufnahmen angefertigte Skizzen (s. Abb.) von einem solchen Kranken zeigen

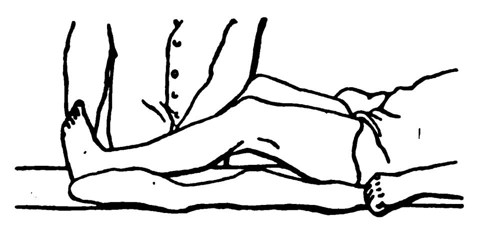
Rhythmische Beuge- und Streckbewegungen des linken Beines bei dauernder Reizung des rechten.



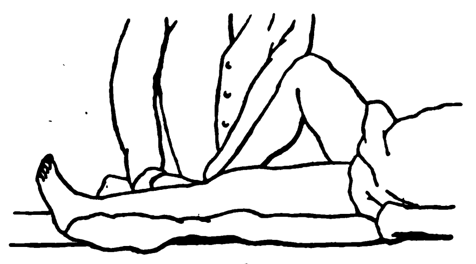
Der völlig bewußt- und regungslose Patient liegt mit gestreckten Beinen da. Der Untersucher hat die Zehen des rechten Fußes erfaßt, um hier durch kräftige Plantarflexion der Zehen einen dauernden Beugereiz auszuüben.



Das rechte Bein ist in Beugestellung geraten, links ist eine leichte Plantarflexion des Fußes und der Zehen zu erkennen.



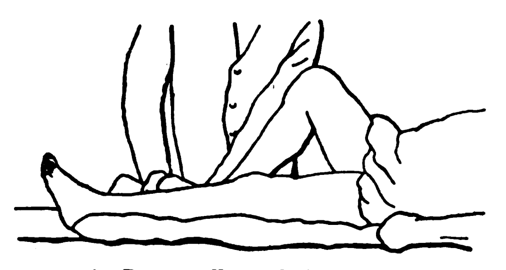
Das rechte Bein verharrt in Beugestellung. Auch das linke Bein beugt sich unter gleichzeitiger Dorsalflexion des Fußes und der Zehen.



Die Beugung des rechten Beines hat noch zugenommen, das linke Bein hat sich wieder gestreckt.



Rechtes Bein in dauernder Beugestellung. Linkes Bein hat sich aufs neue gebeugt.



Rechtes Bein in Beugestellung, linkes Bein wieder gestreckt.

derartige rhythmische Bewegungen des nicht direkt gereizten Beins. In diesem Falle sind zwar die Beine in nervöser Verbindung nicht nur mit dem Rückenmark, sondern auch mit dem verlängerten Mark, nur das Vorderhirn ist fast völlig ausgeschaltet. Die Bewegungen stimmen aber völlig überein mit denen, die in Fällen von Querschnittsläsion zu beobachten sind.

Wenn sich die rhythmischen Bewegungen des direkt gereizten Beins mit denen des anderen verbinden, so treten regelmäßige rhythmische Beuge- und Streckbewegungen beider Beine auf, bei denen die Bewegungsphase des einen Beins mit der des anderen alterniert, also Bewegungen, die der Gehbewegung weitgehend entsprechen. Vereinzelt kommen solche Fälle tatsächlich zur Beobachtung.

Armreflexe.

Die Vorderbeine der Vierfüßler weisen die gleichen Reflexe auf wie die Hinterbeine, beim Menschen dagegen bestehen erhebliche Unterschiede. Zwar lassen sich hier auch Verkürzungs- und Verlängerungsreflexe beobachten, sie stehen aber nicht in so enger Beziehung zueinander wie an den Beinen, es bestehen ferner, soweit bis jetzt bekannt, keine Verknüpfungen der reflektorischen Bewegungen des einen Arms mit denen des anderen. Erkrankungen des Rückenmarks geben nur selten Gelegenheit zur Beobachtung der koordinierten Armreflexe. Querschnittsläsionen des Rückenmarks oberhalb der Halsanschwellung sind mit dem Leben nicht verträglich, da das Atemzentrum des verlängerten Marks dabei abgetrennt ist. Häufigere Gelegenheit zur Beobachtung von Armreflexen bieten Fälle von schwerer halbseitiger Lähmung in Folge von Hirnblutung mit völliger Aufhebung der willkürlichen Beweglichkeit, häufig auch des Empfindungsvermögens auf der gelähmten Seite. Besonders geeignet sind Fälle von doppelseitiger Hemiplegie und große Hirnblutungen mit Durchbruch in die Ventrikel. In diesen Fällen steht allerdings das Rückenmark noch in ungestörter Verbindung mit dem verlängerten Mark und dem Kleinhirn, so daß aus dem anatomischen Befunde nicht mit Sicherheit festzustellen ist, ob das Zentrum des Reflexes noch im Rückenmark gelegen ist. Die Analogie mit den Beobachtungen des Tierversuches und den Beinreflexen des Menschen macht diese Annahme aber sehr wahrscheinlich.

Es bedarf meist recht starker und lang anhaltender Reize, um koordinierte Armreflexe auszulösen. Sticht man mit einer Nadel mehrmals rasch hintereinander in den Daumen- oder Kleinfingerballen eines halbseitig völlig gelähmten Hemiplegikers, so sieht man nicht selten einen Beugereflex des Armes eintreten, dessen wesentlichster Anteil eine Beugung des Ellbogens ist. Dazu gesellt sich oft eine Pronation des Unterarms, Beugung der Hand und der Finger und ein Zurückziehen des Oberarms. Der Reflex ist ausgesprochen tonisch. Er tritt langsam ein und überdauert oft die Reizung erheblich. In ausgesprochenen Fällen führt der Reflex zu einer so starken Verkürzung des Armes daß die Hand unmittelbar vor oder neben die Schulter zu liegen kommt

Er ist oft nicht nur von der Hand, sondern auch von anderen Stellen der Oberfläche des Armes her auszulösen, gelegentlich auch von einer entfernten Körperstelle, wie der Wange, dem Ohrläppchen, der Fußsohle. Als wirksame Reizung kommen neben dem Stechen mit einer Nadel auch stärkere Kältereize (Auflegen eines Eisstückchens) oder Faradisieren in Betracht. Einen ähnlichen, allerdings rascheren und weniger ergiebigen Bewegungskomplex erhält man auch durch wiederholtes Beklopfen des distalen Radiusendes (Radiusreflex) oder des Schlüsselbeins oder Schulterblattes (Clavicular- und Scapularreflex), also als Periostreflex.

Wie an den Beinen, so werden auch an den Armen Streckreflexe erheblich seltener als Beugereflexe beobachtet. Der Streckcharakter pflegt sich außerdem auf eine Streckung des Ellbogens zu beschränken. Wenn noch weitere Bewegungen erfolgen, so sind es meist dieselben wie beim Beugereflex: Beugung der Hand und der Finger, mitunter eine Adduktion oder ein Zurückziehen des Oberarms. Da die Bewegungen des Ellbogens die Stellung des Armes beherrschen, so darf man gleichwohl von einem Streckreflex sprechen.

Streckreflexe finden sich meist nur bei Kranken, bei denen auch Beugereflexe zu beobachten sind. Der gleiche Reiz, der gewöhnlich zu Beugereflexen führt, besonders also Stechen der Hand, löst bei manchen von ihnen gelegentlich Streckbewegungen aus, ohne daß in jedem Falle die Ursache der veränderten Reaktion klar ist. Die Ausgangstellung, die beim Bein von solcher Wichtigkeit für die Art des Reflexablaufes ist, ist beim Arm, soweit ich bis jetzt beobachten konnte, nicht entscheidend. Größeren Einfluß hat vielleicht die Stellung des Rumpfes und des Kopfes im Raume. Jedenfalls sah ich in zwei Fällen von vollständiger halbseitiger Lähmung infolge Zerstörung der inneren Kapsel, daß Stechen der Hand regelmäßig eine Streckung des Ellbogens hervorbrachte, wenn der Kranke in horizontaler Lage dalag, dagegen einen typischen Beugereflex, wenn der Oberkörper vorher passiv in sitzende Stellung gebracht war. Wenn sich diese Beobachtung bestätigt, könnte man wohl an einen Einfluß der Labyrinthe auf den Reflexablauf denken, wie wir ihn später noch in anderer Form sehen werden.

Die an sich seltenen Streckreflexe sind am ersten noch zu beobachten in Fällen von schwerer Hirnblutung mit Durchbruch in die Ventrikel. Hier sieht man bei fortgesetztem Stechen der Hand häufig zunächst eine Beugung des Arms, dann eine Streckung eintreten, an die sich weitere Beugungen und Streckungen anschließen. Es kann in solchen Fällen bei Dauerreizen eine annähernd rhythmische Bewegung sich ergeben. In diesen Fällen von Hirnblutung mit Durchbruch in die Ventrikel wird das Zustandekommen einer Streckbewegung vielleicht begünstigt durch die meist dabei bestehende dauernde tonische Starre der gesamten Streckmuskulatur.

Gekreuzte Streck- oder Beugereflexe oder doppelseitige von einem Arm her auszulösende Reflexe habe ich bisher nicht beobachtet. Die Armreflexe zeigen also erhebliche Abweichungen von den Reflexen der

Vorderbeine der Vierfüßler. Es liegt nahe, die Ursache dieser Unterschiede in der veränderten Leistung der Arme zu suchen. Die Arme sind nicht wie die Vorderbeine Gehwerkzeuge, sondern im wesentlichen Greiforgane, man darf daher bei ihnen nicht die dem Gehakt dienenden Reflexe der Beine erwarten.

Erwähnt seien hier noch einige andere reflektorische Bewegungsformen der Arme und Hände, die gelegentlich zur Beobachtung kommen.

Bei einem Kranken, der an infantiler cerebraler Hemiparese mit Hemiathetose, wahrscheinlich auf dem Boden einer erblichen Lues, litt, rief länger dauernde Reizung der Haut durch Nadelstiche, häufiges Beklopfen, Kitzeln einen eigentümlichen rhythmischen Wischreflex des paretischen Armes hervor. Der Arm wurde zunächst im Ellbogen stark gebeugt, die Hand dadurch der Schulter genähert. Bei weiterer Reizung blieb der Ellbogen in seiner Beugestellung, der Oberarm führte rhythmische Bewegungen aus, durch die die Hand auf der Vorderseite des Brustkorbes zwischen den beiden Schultern wischende Bewegungen machte.

In einem anderen Falle — doppelseitige große Hirnblutung aus einem Aneurysma der Arteria corporis callosi mit Durchbruch in die Ventrikel — führte der rechte Arm ständig Kratzbewegungen auf der Brust- und Bauchhaut aus, die ganz mit Kratzwunden bedeckt war. Nachdem der Arm festgebunden war, setzten die Finger die Kratzbewegungen fort.

Derartige Bewegungen können an den Kratzreflex des Hundes erinnern. Beim Hunde mit durchschnittenem Brustmark ruft leichte Reizung der hinteren seitlichen Rumpfteile rhythmische Kratzbewegungen der gleichseitigen Hinterpfote hervor. Am Bein des Menschen konnten Bewegungen, die diesem Reflexe entsprechen, nie beobachtet werden, sie sind überhaupt anatomisch kaum möglich. Ob eine engere Beziehung der eben geschilderten Armbewegung zum Kratzreflex des Vierfüßlers besteht, muß vorläufig offen bleiben, besonders da die Frage nach der Lage des Reflexzentrums noch ungeklärt ist.

Wiederholt ist ein Faustschlußreflex beim Berühren der Hohlhand oder beim passiven Dorsalflektieren des Handgelenks beobachtet worden, ebenso eine reflektorische Öffnung der krampfhaft geschlossenen Faust bei passiver Volarflexion des Handgelenks. Es fehlt aber hier der Vergleich mit dem Tierversuch, der uns eine Lokalisation des Reflexzentrums ermöglichte.

Auf experimentell geklärtem Boden dagegen befinden wir uns wieder, wenn wir den Einfluß der

Hals- und Labyrinthreflexe

auf die Stellung der Glieder untersuchen. Magnus und seinen Mitarbeitern verdanken wir die experimentellen Grundlagen.

Die Gelenkverbindungen zwischen Kopf und Rumpf gestatten eine sehr ausgiebige Beweglichkeit des Kopfes. Magnus konnte nun zeigen, daß eine Veränderung der Kopfstellung von Einfluß auf die Haltung

der Glieder ist. Zwei Reflexgruppen wirken hier zusammen, die Hals- und die Labyrinthreflexe. Jede aktive und passive Bewegung des Halses bewirkt eine Reizung der Muskel- und Gelenknerven der Halsgegend, die auf reflektorischem Wege die Haltung der Glieder beeinflussen: Halsreflexe. Andererseits gehen vom Labyrinth aus ständig Erregungen zu den Zentren der Gliedermuskulatur, die sich ändern, wenn die Stellung des Kopfes und damit des Labyrinths im Raume geändert wird. Die Untersuchungen über diese Reflexe werden an „decerebrierten" Tieren ausgeführt, d. h. an Tieren, deren Großhirn durch Durchschneidung oberhalb des verlängerten Marks ausgeschaltet ist. Da Hals- und Labyrinthreflexe sich überlagern, so ist es zweckmäßig, für diese Untersuchungen am decerebrierten Tier die eine Reflexgruppe auszuschalten, so daß nur die andere übrig bleibt. Zur Untersuchung der Halsreflexe werden die Labyrinthe zerstört, die Labyrinthreflexe also ausgeschaltet. Die Reaktionen der Glieder, die jetzt auf Veränderung der Stellung des Kopfes eintreten, sind dann lediglich als Halsreflexe anzusehen. Zur Untersuchung der Labyrinthreflexe werden umgekehrt die Halsreflexe ausgeschaltet, indem man den Hals eingipst, so daß passive Bewegungen des Halses unmöglich sind, und nun die Stellung des Kopfes im Raume durch Bewegen des ganzen Tieres verändert.

Bei der Untersuchung der Halsreflexe am decerebrierten Tier zeigt sich, daß bei Beugung des Halses die Vorderbeine sich reflektorisch beugen, bei Streckung des Halses sich strecken. Die Hinterbeine verhalten sich bei Hunden und Katzen wie die Vorderbeine, bei Kaninchen dagegen umgekehrt. Seitliche Bewegungen des Halses bewirken, daß die Beine auf der Körperhälfte sich strecken, nach der das Kinn gedreht wird, auf der andern Körperhälfte beugen sich die Beine.

Die Wirkung der Labyrinthreflexe veranschaulicht man sich am besten, wenn man sich vorstellt, daß das decerebrierte und durch Eingipsen des Halses seiner Halsreflexe beraubte Tier um eine durch den Kopf gelegte frontale Achse gedreht wird. Bei einer bestimmten Stellung des Schädels im Raume, der Maximumstellung, weisen dann die Glieder eine maximale Streckung aus, bei einer um 180 Grad davon verschiedenen Stellung, der Minimumstellung, sind die Glieder gebeugt.

Die Hals- und Labyrinthreflexe sind in gleicher Weise beim Menschen nachweisbar. Am besten eignen sich für solche Untersuchungen Kinder mit angeborener hochgradiger Idiotie, bei denen die Großhirnfunktionen nie entwickelt waren. Auch Fälle von schwerer Hirnblutung mit Durchbruch in die Ventrikel, ausgedehnte Erweichung des Großhirns, seltener Fälle von schwerer einseitiger Hirnblutung kommen dafür in Betracht. Idiotische Kinder eignen sich für diese Untersuchungen besonders deswegen gut, weil sie passiv so leicht bewegbar sind, im Gegensatz zu hirnkranken Erwachsenen.

Um die Labyrinthreflexe zu untersuchen, sind vorher die Halsreflexe auszuschalten. Handelt es sich um Kinder, so werden zu diesem Zwecke Rumpf und Hals am besten auf einem gepolsterten Brett fest

gebunden, so daß der Kopf nicht gegen den Rumpf bewegt werden kann. Wird jetzt das Kind um eine frontale Achse so gedreht, daß das Kopfende tiefer zu liegen kommt als das Fußende, so sieht man eine deutliche Streckung der Glieder eintreten, die ihr Maximum erreicht, wenn die Längsachse etwa einen Winkel von 45 Grad mit der Horizontalen bildet. Hebt man nun das Kopfende wieder an, so läßt der Strecktonus allmählich nach, bei weiterem Heben des Kopfendes beugen sich Arme und Beine, die Beugung wird am stärksten, wenn die Längsachse die Vertikale um etwa 45 Grad überschritten hat (Minimumstellung). Beim Erwachsenen sind diese Untersuchungen nur mangelhaft durchzuführen, indem man bei fixierter Halswirbelsäule den Rumpf im Bett passiv aufrichtet und dabei eine Beugung der Arme, mitunter auch der Beine beobachtet. Beim Niederlegen des Rumpfes und des Kopfes strecken sich die Glieder wieder.

Bei der Prüfung der Halsreflexe des Menschen ist es nicht möglich, die Labyrinthreflexe auszuschalten. Es läßt sich trotzdem mit Sicherheit auf die Anwesenheit von Halsreflexen schließen, wenn bei Drehbewegungen des Halses an den Gliedern der beiden Körperhälften entgegengesetzte Bewegungen eintreten. Bei Labyrinthreflexen verhalten sich die Glieder der beiden seitlichen Körperhälften nämlich stets gleich, die Halsreflexe dagegen äußern sich, wie erwähnt, bei Drehbewegungen des Halses in einer Streckung des Armes und Beines auf der Seite, nach der das Kinn gedreht ist, während Arm und Bein der anderen Seite sich strecken.

Diese Halsreflexe lassen sich sowohl bei idiotischen Kindern wie bei Erwachsenen mit schwerer Zerstörung des Großhirns nachweisen. Allerdings nur selten sind sie voll ausgebildet, meist muß man sich damit begnügen, sie nur auf einer Seite oder gar nur an einem Gliede zu beobachten. Mitunter kommt es nicht zu deutlichen Bewegungen, sondern nur zu Tonusänderungen. Gelegentlich aber beobachtet man, besonders wieder bei idiotischen Kindern, die Halsreflexe in voller Entwicklung.

Die Labyrinthreflexe stellen einen koordinierten Reflex des verlängerten Marks dar. Ein weiterer koordinierter Reflex, der sein Analogon in der menschlichen Pathologie findet, ist der tonische Streckreflex der Glieder, des Rumpfes und des Halses, der beim Tiere nach Durchschneidung des Gehirns im obersten Teil des verlängerten Marks oder dicht oberhalb davon eintritt, die sogenannte „Enthirnungsstarre". Wird die Operation beim Tier vorgenommen und das Leben des Tieres dabei durch künstliche Atmung erhalten, so sieht man eine viele Stunden andauernde starke Streckung der Beine, des Rumpfes, Halses und Schwanzes eintreten, die es ermöglicht, daß das passiv auf seine Pfoten gestellte Tier in aufrechter Stellung verbleibt. Reizung der Pfoten oder der Darmgegend löst bei diesen enthirnten Tieren die oben geschilderten koordinierten Gehreflexe der Beine aus, so daß bei einiger Unterstützung des Tieres tatsächlich eine Fortbewegung zustande kommt.

Diese Enthirnungsstarre hat ihr Analogon in der tonischen Streck-

starre, die nach schweren Hirnblutungen mit Durchbruch in die Ventrikel häufig zu beobachten ist. Die meist des Bewußtseins und der willkürlichen Beweglichkeit völlig beraubten Kranken liegen in starrer Streckstellung des Rumpfes, Nackens und der Beine da. Die Arme sind ebenfalls völlig starr, an den Rumpf gepreßt, die Ellbogen gestreckt oder leicht gebeugt. Die Kiefer sind fest aneinander gedrückt. Passive Überwindung der Spasmen ist nur schwer möglich. Wie bereits oben erwähnt, lassen sich bei diesen Kranken die koordinierten Bein- und Armreflexe besonders gut nachweisen, auch rhythmische Reflexe häufig auslösen. Die Übereinstimmung dieses Krankheitsbildes mit dem der experimentellen Enthirnungsstarre ist also sehr weitgehend. Durch die schweren, von der Blutung ausgehenden Zerstörungen sind die Verbindungen der hinteren Abschnitte des Zentralnervensystems mit dem Vorderhirn fast völlig unterbrochen, es tritt daher der an die Unversehrtheit des verlängerten Marks gebundene Reflex der Enthirnungsstarre auf. Auch in anderen Fällen weitgehender Zerstörung des Großhirns, so bei angeborener völliger Idiotie, kann die Enthirnungsstarre als Dauerzustand auftreten.

Die hier gegebene Übersicht über die koordinierten Gliederreflexe zeigt, eine wie weitgehende Übereinstimmung zwischen den Reflexleistungen des menschlichen und des tierischen Rückenmarks und verlängerten Marks besteht. Im Gebiet der Beinreflexe, der Hals- und Labyrinthreflexe, der tonischen Enthirnungsstarre ist sie fast vollständig, im Gebiet der Armreflexe bestehen Unterschiede, die sich wohl aus der veränderten Leistung der menschlichen Arme gegenüber den Vorderbeinen des Vierfüßlers erklären. Das Tierexperiment mit seinen einfachen Bedingungen und klaren Ergebnissen bildet einen ausgezeichneten Wegweiser für das Verständnis der an sich nicht leicht zu untersuchenden Reflexerscheinungen des menschlichen Rückenmarks.

Bereits die bisherigen Ergebnisse lassen das menschliche Rückenmark als ein hochdifferenziertes Zentralorgan erkennen, das bedeutende koordinatorische Aufgaben hat. Diesen muß ein entsprechender anatomischer Bau zugrunde liegen. Es müssen im Rückenmark die zu den Streckmuskeln gelangenden motorischen Nervenfasern in bestimmter Weise miteinander in leitender Verbindung stehen, so daß ein Streckerzentrum entsteht. In ähnlicher Weise muß ein Beugerzentrum vorhanden sein. Afferente Bahnen bringen von den verschiedensten Teilen der Körperoberfläche ihre Reize zu diesen Zentren, die außerdem unter dem dauernden Einfluß der Reize stehen, die von der Tiefensensibilität, ferner von den Labyrinthen ausgehen. Beuger- und Streckerzentrum stehen ihrerseits sowohl miteinander in Verbindung wie mit den Zentren der andern Körperhälfte. Die Zentra unterliegen weiter den bekannten in den Pyramidenbahnen verlaufenden Einflüssen der Hirnrinde und manchen anderen von den vorderen Abschnitten des Zentralnervensystems absteigenden Bahnen. Und sicher ist damit nur ein Teil der Bahnen genannt, die im Rückenmark ihre Verknüpfungsstelle finden.

Die koordinierten Rückenmarksreflexe des Menschen kommen größtenteils erst zur Geltung, wenn der beherrschende Einfluß der vorderen Hirnteile durch Erkrankung ausgeschaltet ist. Man könnte daher annehmen, daß sie beim Gesunden für die Leistungen des Zentralnervensystems belanglos, überflüssig geworden sind und nur einen Atavismus, ein Überbleibsel vergangener Entwicklungsstufen, darstellen. Dagegen spricht meines Erachtens die Tatsache, daß die koordinierten Reflexe des Vierfüßlers auf den Menschen doch nur in den Fällen übergegangen sind, wo ähnliche Bewegungen auch als Willkürbewegungen vorkommen. Das ist bei den Reflexen der Beine der Fall. Bei den Armreflexen dagegen bestehen erhebliche Unterschiede, vor allem fehlen hier die gekreuzten Reflexe, die für den Gang des Vierfüßlers von Bedeutung sind, dagegen bei den als Greiforgane dienenden Armen des Menschen zwecklos wären. Es ist ferner der Kratzreflex der Hinterbeine des Vierfüßlers beim Menschen nicht zu beobachten, dagegen treten dem Kratzreflex ähnliche Reflexbewegungen an den Armen des Menschen auf. Nur mit den Armen ist der Mensch nach seinem anatomischen Bau imstande, Bewegungen auszuführen, die den Zweck des Kratzens, die Entfernung eines Reizes von der Körperoberfläche, erreichen.

Die Beobachtung, daß anscheinend nur solche Reflexe vom Tier auf den Menschen überkommen sind, die auch bei diesem noch eine Bedeutung haben, läßt vermuten, daß der komplizierte Reflexapparat des menschlichen Rückenmarks keinen reinen Atavismus darstellt, sondern auch beim Gesunden benutzt wird, allerdings beeinflußt und auf eine höhere Leistungsfähigkeit gebracht durch die zahlreichen Einflüsse, die von den vorderen Abschnitten des Zentralnervensystems ihm zugehen.

In einem bestimmten Lebensabschnitt der Fötalzeit und der ersten Zeit nach der Geburt stellt das Rückenmark auch beim Menschen ein sehr wesentliches Koordinationsorgan für die Bewegungen der Glieder dar. Die Verbindungen des Großhirns mit dem Rückenmark sind zu dieser Zeit noch mangelhaft entwickelt, die Pyramidenbahnen noch nicht mit Mark versehen. So sehen wir denn, daß die zappelnden Bewegungen des Neugeborenen in weitgehendem Maße den Rückenmarksreflexen entsprechen. Erst in der weiteren Entwicklung tritt dann die feinere Vorderhirnkoordination dazu, die die Ausführung abgestufter Zielbewegungen ermöglicht.

Eine Förderung erfahren durch die Kenntnisse der Reflexleistungen des Rückenmarks manche Beobachtungen über die Bewegungsfähigkeit des Kranken mit Störung der vom Gehirn herabsteigenden Leitungsbahnen.

Die Bewegungen des Hemiplegikers im Restitutionsstadium des Kranken mit Störung der Pyramidenseitenstränge ähneln in manchen Punkten den Bewegungskomplexen, die wir als koordinierte Rückenmarksreflexe kennengelernt haben. Diese Kranken sind vielfach nicht in der Lage, isolierte Bewegungen des Knies, der Hüfte oder des Fußgelenkes auszuführen. Bei der Absicht hierzu treten noch andere un-

gewollte Bewegungen als Mitbewegungen auf, so z. B. bei der Beugung des Knies die Dorsalflexion des Fußes (Strümpell) und die der Hüfte, bei der Dorsalflexion des Fußes die gleichzeitige Kniebeugung, bei der Streckung des Knies die Plantarflexion des Fußes. Die Bewegungen werden also nicht als isolierte Bewegungen, sondern in Form von Synergien ausgeführt, und diese entsprechen den beiden Haupttypen der Rückenmarksreflexe, dem Verkürzungs- und dem Verlängerungsreflexe.

Die Haltung der Glieder des Hemiplegikers läßt ähnliche Beziehungen erkennen. Die Haltung des hemiplegischen Beins beim Gehen und Stehen ist im wesentlichen die, wie sie beim Verlängerungsreflexe des Beines besteht; das Bein ist im Knie, annähernd auch in der Hüfte gestreckt und gleichzeitig der Fuß plantarflektiert. Der Arm ist im Ellbogen leicht gebeugt und proniert. Diese Stellung des Armes entspricht der beim spinalen Beugereflex sich ergebenden. Man gewinnt also den Eindruck, als wenn die Wiederkehr der willkürlichen Beweglichkeit nach einer Störung der Pyramidenbahnen wenigstens zum Teil darauf beruht, daß es irgendwelchen vom Gehirn außerhalb der Pyramidenbahn herabsteigenden Bahnen gelingt, die spinalen Koordinationszentra in Tätigkeit zu versetzen. Die feine Regulierung der Rückenmarkstätigkeit, wie sie normaler Weise durch die Pyramidenbahn zustande kommt, fehlt aber dabei.

Die Stellung der Glieder bei den spastischen Contracturen stellt eine Fixierung der durch die Rückenmarksreflexe bedingten Lage dar. Bei der spastischen Paraplegie beobachten wir entweder ein Beuge- oder eine Streckcontractur. Vom Tierversuche her und ebenso aus den Beobachtungen am Menschen wissen wir, daß Streckreflexe der Beine im allgemeinen nur bei gutem Allgemeinbefinden, bei Fehlen von Infektionen vorkommen. Bei schweren Paraplegien, besonders wenn sie rasch entstehen, bleibt nun meist eine Infektion der Harnwege, ein schwerer Decubitus nicht aus. Dieser Zustand muß an sich das Auftreten von Streckreflexen hemmen.

Ein Decubitus stellt andererseits einen dauernden kräftigen Hautreiz dar, der geeignet ist, einen Beugereflex auszulösen. Die dauernde Wirkung dieses Reizes wird leicht zur ständigen Beugestellung der Beine führen, die schließlich in eine bindegewebige Fixierung der Gelenke ausgehen kann.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn bei allmählichem Eintritt der Paraplegie schwere Infektionen und Decubitus ausgeblieben oder bei längerem Bestehen der Paraplegie wieder abgeheilt sind. Dann fehlen die Einflüsse, die das Zustandekommen der Streckreflexe hindern. Die Strecklage, die die Beine der Wirkung der Schwere entsprechend im Bette einnehmen, wirkt ihrerseits im Sinne eines tonischen Streckreflexes, so daß die Beine leicht in dieser Stellung fixiert werden, zunächst durch Muskelwirkung, später durch Bindegewebsschrumpfung.

Die krankhaften Veränderungen des Zentralnervensystems haben uns von jeher wichtige Aufschlüsse über seinen Bau und seine Leistungen

gegeben. Die Untersuchung ging meist darauf hinaus festzustellen, wie weit die Leistung des erkrankten Nervensystems von der des gesunden abwich. Aus dieser Abweichung wurden Schlüsse auf die Bedeutung des erkrankten Teils gezogen. Die hier mitgeteilten Untersuchungen schlagen gewissermaßen einen umgekehrten Weg ein. Sie gehen aus von den Elementarleistungen des Lendenmarks, untersuchen die Abweichungen, die sich in den Leistungen des Halsmarks zeigen. Weiterhin prüfen sie, wie sich die Leistungen erweitern, wenn mehr hirnwärts gelegene Teile mit dem Rückenmark in leitender Verbindung stehen. So lassen sie die Enthirnungsstarre, die Labyrinthreflexe als Leistungen des verlängerten Marks erkennen. Es ist nach dem Ausfall der besonders von Magnus angestellten Tierversuche zu erwarten, daß auch Leistungen und Bau der übrigen Hirnteile auf diesem Wege der weiteren Erforschung zugänglich sind.

II. Die Pathologie des einzigen Kindes.

Von

Josef K. Friedjung-Wien.

Benützte Literatur:

1. Czerny, Der Arzt als Erzieher des Kindes. Leipzig u. Wien 1908.
2. Friedjung, Die Pathologie des einzigen Kindes. Wiener med. Wochenschr. 1911, Nr. 6.
3. — Die typische Eifersucht auf jüngere Geschwister und Ähnliches. Intern. Zeitschr. f. ärztl. Psychoanalyse. 1915.
4. — Die Erziehung der Eltern. Wien 1916.
5. — Beobachtungen über kindliche Onanie. Zeitschr. f. Kinderheilk. 4, 4.
6. — Eine typische Form der Hysterie des Kindesalters usw. Zeitschr. f. Heilk. Wien 1904.
7. Freud, Drei Abhandlungen zur Sexualtheorie. 2. Aufl. Leipzig u. Wien 1910.
8. — Über Psychoanalyse. Fünf Vorlesungen usw. Leipzig u. Wien 1910.
9. — Sammlung kleiner Schriften zur Neurosenlehre. Leipzig u. Wien 1906.

Ferner:

10. Jahrb. f. psychoanalytische u. psychopatholog. Forschungen. Leipzig u. Wien.
11. Imago, Zeitschr. f. Anwendung d. Psychoanalyse auf die Geisteswissenschaften. Leipzig u. Wien.
12. Internat. Zeitschr. f. ärztl. Psychoanalyse. Leipzig u. Wien.
13. Schriften zur angewandten Seelenkunde. Leipzig u. Wien.
14. Hitschmann, Freuds Neurosenlehre. Leipzig u. Wien 1911. (Sehr gute kurze Darstellung mit Bibliographie.)
15. v. Hug-Hellmuth, Aus dem Seelenleben des Kindes. Leipzig u. Wien 1913.
16. Hochsinger, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 40.
17. Müller-Lyer, Soziologie der Leiden. München.
18. Neter, Das einzige Kind und seine Erziehung. 5. u. 6. Aufl. München 1914.
19. Oppenheim, Nervenleiden und Erziehung. Berlin 1899.
20. — Die ersten Zeichen der Nervosität des Kindesalters. Berlin 1904.
21. Sadger, Zur Psychologie des einzigen und des Lieblingskindes. Fortschritte d. Med. 1911. Nr. 26.
22. Stirnimann, Die Anorexie der Kinder. Korr.-Bl. d. Schweizer Ärzte. 1912/10.
23. v. Strümpell, Nervosität und Erziehung. Leipzig 1908.

I. Die Sonderstellung des einzigen Kindes. Statistisches.

Die verwirrende Fülle der Krankheitsbilder konnte einer wissenschaftlichen Bearbeitung nur zugänglich gemacht werden, wenn man sie nach irgendwelchen logischen Gesichtspunkten sonderte. Diese Sonderung der Krankheitstypen nach Geschlecht (Frauenkrankheiten), Lebens-

alter (Säuglings-, Kinder-, Greisenkrankheiten), nach Ätiologie (z. B. Pathologie der Tuberkulose), Organen (Krankheiten der Augen, der Verdauungsorgane usf.) und ihrer Kombination (z. B. Tuberkulose des Kindesalters) haben die arbeitsteilige Vertiefung unserer Erkenntnisse ermöglicht und den eindrucksvollen Bau der Heilkunde unserer Tage begründet. Aber die Mannigfaltigkeit des Lebens lehrte uns immer neue Gesichtspunkte anwenden. Die auffälligen Wirkungen des Klimas auf die Entstehung und Gestaltung der Krankheitsbilder führten zu der Zusammenfassung der Tropenkrankheiten, denen die Krankheiten der kalten Zonen wahrscheinlich nur darum noch nicht gegenübergestellt wurden, weil sie wirtschaftlich noch wenig Bedeutung haben. Es konnte ferner nicht verborgen bleiben, daß gewissen Berufen besondere Krankheitsformen gesellt sind, und es entstand die kaum noch in Angriff genommene Lehre von den Berufskrankheiten. Und so blieb es denn auch nicht aus, daß der Zusammenhang gewisser abnormer familiärer Situationen mit besonderen Symptomenbildern klar wurde. So kam ich vor acht Jahren zur Schilderung der Pathologie des einzigen Kindes[2]), und ich zweifle nicht, daß sich ebenso eine Pathologie der alten Jungfrau, der jungen Witwe und anderer abnormen Familientypen aufstellen ließe, die man mit dem Soziologen Müller-Lyer[17]) als Miliosen (abgeleitet von Milieu) zusammenfassen könnte.

Das Problem des einzigen Kindes hatte noch vor einem Menschenalter keine große Bedeutung. Große Kinderzahlen waren damals die Regel, Kinderlosigkeit eine seltene, vielbedauerte Ausnahme, die einzigen Kinder, sehr dünn gesät, meist die Folge früher Verwitwung. Freilich gab es damals auch in wohlhabenden Kreisen kaum eine Familie, die nicht den Tod eines oder mehrerer Kinder zu beklagen hatte. Seit etwa 20 Jahren hat die gewollte Beschränkung der Kinderzahl auch in Mitteleuropa wachsende Verbreitung gefunden. Die Zahl der ehelichen Lebendgeburten ist beispielsweise in Wien vom Jahre 1908 mit 33673 bis zum Jahre 1913 gleichmäßig abgesunken bis auf 26987, und daß der große Krieg diese Bewegung außerordentlich beschleunigt hat, besagen alle bekanntgewordenen statistischen Erhebungen. Eine an einem anderen Orte veröffentlichte Untersuchung hat mir ergeben, daß von den in den letzten Jahren vor dem Kriege in Wien geschlossenen Ehen im zeugungsfähigen Alter mehr als ein Drittel eine Empfängnis oder Nachkommenschaft in den ersten zwei Ehejahren absichtlich vermieden hat. Und so ist auch die gewollte Einkindehe eine überaus weitverbreitete Erscheinung geworden, die weit über das Bürgertum hinaus auch auf die bessergestellte, denkende Arbeiterschaft übergegriffen hat. Holte ich mir bei meiner ersten Bearbeitung des Gegenstandes meine Eindrücke nur aus der Privatklientel, so konnte ich in den letzten Jahren schon reichliche ähnliche Beobachtungen in meinem Ambulatorium für Kinder Unbemittelter sammeln. Eine Massenstatistik, die die absolute und relative Zahl der Einkindehen anschaulich gemacht hätte, konnte ich — die Kriegsverhältnisse mögen dabei auch mitgewirkt haben — leider nicht ausfindig machen. Um

diese Lücke einigermaßen auszufüllen, legte ich mir eine kleine Privatstatistik an. Von 525 Familien, deren Kinder ich in den Jahren 1916 bis 1917 behandelte und die wahllos, also ohne jede Tendenz, zusammengestellt wurden — sie gehörten zumeist dem begüterten Mittelstande an — hatten 253 nur ein Kind, 208 zwei, 52 drei, 9 vier und endlich 3 mehr als vier Kinder. Von den 253 Einkindehen müssen indes 44 noch ausgeschieden werden, deren Sprößling noch nicht zwei Jahre alt war, so daß noch gegründete Hoffnung auf „Besserung“ vorhanden war. Ich fühlte mich zu dieser Korrektur um so mehr veranlaßt, als es sich mir ja doch um den bezeichnenden Typus des einzigen Kindes handelt, dessen Entwicklung doch eine gewisse Dauer der später erörterten besonderen Schädlichkeiten voraussetzt. Es bleiben also 209 Ehepaare, deren einziges Kind wenigstens zwei Jahre zählte und damit in den Rahmen dieser Betrachtungen fiel. Es sind mithin fast genau 40 Proz. der aufgenommenen Ehepaare vorläufig oder dauernd bei einem Kinde stehen geblieben. Unter den 208 Zweikinderehen waren es 59, also mehr als ein Viertel, deren jüngeres Kind nach einer Zeitspanne von mehr als drei Jahren nach dem ersten gekommeu war. Es ist an sich nicht uninteressant, dieses Verhalten als ein häufiges kennen zu lernen; dann aber ist in diesen Fällen sicher das erste, oft auch das zweite Kind den gleichen Entwicklungsschäden ausgesetzt wie ein Einziges, und damit steigert sich die Tragweite meiner Fragestellung um ein Beträchtliches. Sicherlich geht aus diesen kurzen Darlegungen hervor, wie groß sowohl die bevölkerungspolitische wie die pädagogisch-medizinisehe Bedeutung der Frage des einzigen Kindes geworden ist. Was früher eine Ausnahme war, ward zu einer weit verbreiteten Erscheinung, und während vor acht Jahren ein hochangesehener Pädiater gestand, sich bei dem Titel meines damals angekündigten Vortrages: „Die Pathologie des einzigen Kindes“ gar nichts denken zu können, wie ja auch kein Lehrbuch, kein Kolleg von ihr Kenntnis nahm, dürfte jetzt bereits kein beschäftigter Arzt sich dem Eindrucke einer gewissen Sonderstellung des Einzigen entziehen können.

II. Die Umgebung des einzigen Kindes.

Was aber ist das Eigenartig-Besondere an der Umgebung des einzigen Kindes? (Während in den folgenden Ausführungen immer nur vom Einzigen die Rede ist, halte man sich gegenwärtig, daß jedes erste von mehreren Kindern eine Zeitlang in der gleichen Lage ist, und daß ein jüngstes Spätgeborenes, ja, jedes Lieblingskind, in mancher Beziehung ihnen verwandt ist.) Die Frage läßt sich etwa dahin beantworten, daß es einerseits an einem Übermaß der Zeit und Mittel leidet, die seiner Umgebung für es zur Verfügung stehen, andererseits unter dem Mangel gewisser sozialisierender Einflüsse. Mittel und Zeit, die die erwachsene Umgebung für die Kindererziehung übrig hat, stehen dem Einzigen ungeteilt zur Verfügung. Alles kommt neu und unbenutzt in seine Hände, nichts scheint gut genug, in allen Bedürfnissen von der Wäsche bis zu den Spielsachen geht man leicht über

den Bedarf hinaus, einer der Angehörigen überbietet den andern an Geschenken und Aufmerksamkeiten, da sie alle um die Gunst des Einen buhlen. Fast nie ist solch ein Kind allein oder unter seinesgleichen, immer ist ein Erwachsener da zu seiner Überwachung und Behelligung; freilich wird dieser stete Bereitschaftsdienst, anfangs eine Überflüssigkeit, mit der Zeit dem Kinde zum lästigen Bedürfnis. Die Erwachsenen, vor allem die Eltern, mögen sich von ihrem verwöhnten Lieblinge nicht gerne trennen: er muß also bis weit in ein Alter, in dem die gereifte Beobachtungsgabe des Kindes viele unerwünschte Eindrücke phantastisch verarbeitet, das Schlafzimmer der Eltern teilen, ihre Reisen, Besuche, Vergnügungen mitmachen mit all ihrer Unordnung, Unruhe, gesuchten Abwechselung, schlechten Luft, erzieherischen Giftatmosphäre. Bei diesem steten Beisammensein lernt es seine häuslichen Autoritäten nicht nur im bewußt gesammelten, zur Verantwortung bereiten Zustande kennen, sondern auch in Zuständen, Launen, Stimmungen, die anstatt eines erzieherischen Optimums ein Pessimum bedeuten. Aus Angst vor körperlicher und seelischer Verderbnis hält man so ein Kind geflissentlich fern von anderen Kindern, von öffentlichen Schulen, es darf nicht kalt baden, nicht schwimmen, muß vor jedem Lufthauch behütet werden, es darf nicht tollen, nicht eislaufen, kein Obst essen, sich keinem Tiere nähern, keine Straße allein überqueren, keine Straßenbahn allein besteigen, kurz, dem Kinde, dem Überzärtlichkeit die ganze Welt zu Füßen legen möchte, wird geflissentlich die ganze Welt verschlossen. Alle Hausgenossen müssen sich in diesen verkehrten Dienst stellen. Wird das Einzige krank, malt sich bleicher Schrecken auf den Gesichtern der Umgebung. Sofort fürchtet man die schwersten Gefahren und macht vor dem Kranken kein Hehl aus den gehegten Sorgen, die über kurz oder lang auch die seinen werden. Aber man begnügt sich nicht mit den wirklich vorhandenen Krankheitserscheinungen, sondern äußert allerlei Befürchtungen vor dem Kinde, stellt ihm suggestive Fragen, die seinem bald narzistisch-hypochondrisch gewordenen Wesen reichlich Nahrung geben. Kommt es einmal wirklich zu einer Erkrankung oder einem operativen Eingriffe an dem Kinde, so werden alle die genannten Übertreibungen so sehr verstärkt, daß sie den Willen zur Genesung lähmen, Symptome auf neurotischem Untergrund zeugen, den Charakter des Kindes für längere Zeit schädigen können.

Das Übermaß des ausschließlichen Verkehrs des Einzigen mit Erwachsenen führt ferner dazu, daß jeder von diesen ein allzu bereiter Lehrer, ein williger Beantworter all der tausend Fragen eines solchen Kindes wird, aber auch zu überaus häufigen Zusammenstößen des kindlichen Wollens mit den erzieherischen Absichten, zu steten Konflikten, die nur zu oft zu solchen zwischen den Eltern führen, wenn, wie so häufig, einer von ihnen die Partei des angeblich hart und ungerecht behandelten Kleinen nimmt, all das vor dem Kinde. Aber auch die mannigfachsten Familienangelegenheiten wirtschaftlicher Natur, ernste Sorgen werden in seiner Gegenwart erörtert, weil es angeblich

ohnedies nichts davon versteht, während es im Gegenteil, arm an anderen Interessen, auf jedes Wort achtet und über die gelegentliche Verwendung einer ihm unverständlichen Sprache still oder laut empört ist. Ist gar Vater oder Mutter verwitwet oder aus anderen Gründen verlassen — der Krieg hat das ja tausendfach gezeitigt —, so wird das Kind oft geradezu zum Vertrauten gemacht. Bedeutsam ist bei all diesem zweckwidrigen Vorgehen, daß entsprechend der von Freud aufgestellten allgemein-menschlichen Gesetzmäßigkeit das einzige Mädchen seine verblendete Stütze vor allem im Vater, der Knabe in der Mutter findet, während der andere, gleichgeschlechtliche Elternteil gewöhnlich einsichtig, aber meist erfolglos dem Schicksal zu wehren sucht. Diese wichtigen, bisher allzusehr vernachlässigten seelischen Beziehungen machen es begreiflich, daß es, wie ich schon in meiner ersten Arbeit erwähnte, Ehepaare mit sozusagen zwei „einzigen" Kindern gibt: der Knabe wird von der Mutter, das Mädchen vom Vater zum Gegenstand der erzieherischen Mißhandlung gemacht.

Endlich aber fehlt dem einzigen Kinde der sozialisierende Einfluß der Geschwister. Jeder, der das Leben von Geschwistern aus eigener und fremder Beobachtung kennt, weiß, wie hier der Zwang zur Anpassung, zur Achtung fremder Rechte, zur Teilung von Freuden, zur Hilfeleistung, zur gelegentlichen Unterordnung charakterbildend wirkt. Diese ganze unersetzliche Vorschule für das wirkliche Leben fehlt meist in dem Heim des einzigen Kindes, das vielmehr mit all seiner übertriebenen Sorgfalt, seiner absichtsvollen Hinwegräumung aller Unannehmlichkeiten, schmerzhaften Erfahrungen, seiner schwülen Zärtlichkeit und Abwehr jedes erfrischenden Luftzuges einem Treibhause gleicht. Sein Ergebnis ist denn auch meist eine bisweilen farbenprächtige, aber in ihrem Innersten meist ungesunde Treibhauspflanze.

III. Der Charakter des einzigen Kindes.

Bei der Schilderung des Charakters des einzigen Kindes kann ich im großen und ganzen der ausgezeichneten Arbeit Neters[18]) folgen. Allerdings möchte ich den Stoff etwas anders anordnen und nach einer Richtung, die mir sehr wesentlich scheint, ergänzen. Die Darstellung soll nicht bloß beschreiben und sich mit der oberflächlichen Deutung begnügen, sondern auch den Triebkräften nachspüren, die den Charakter des Einzigen bedingen und in seinem besonderen Milieu zur Entwicklung gelangen lassen.

Mit dem Durchschnittskinde verglichen zeigt es gewisse normale Eigenschaften im Übermaß, andere im Untermaß, außerdem aber Zeichen der Abartung, die dem Kinde sonst nicht eigentümlich sind.

Wenden wir uns zunächst der ersten Gruppe zu, so ist vor allem die dem Alter meist vorauseilende Entwicklung des Verstandes auffällig. Frühzeitig schon befaßt sich die Umgebung allzuviel mit dem einzigen Kinde, schon am Ende des ersten Jahres muß es verschiedene Klugheiten von sich geben, mit zwei Jahren spricht es meist schon „alles" und geläufig. Damit erlangt es die Fähigkeit des Fragens, von

der es natürlich gerne Gebrauch macht, zumal es, immer in Gesellschaft von Erwachsenen, leicht eine Antwort erhalten kann. Es wird allzufrüh gelehrt und gedrillt, weiß Lieder und Verse vorzutragen, verblüfft mit seinen altklugen Bemerkungen. Die Freude daran aber ist übel angebracht. Ich vergleiche solch ein Kind gern einer Rosenknospe, die vor der Zeit künstlich mit den Fingern geöffnet ward, um ansehnlicher zu erscheinen. So wie auch sie rascher verwelkt, als sie müßte, so zeigen solche Kinder oft schon frühzeitig Ermüdungserscheinungen, die man in den letzten Jahren gerne als Psychasthenie bezeichnet hat. Jedenfalls sind die „ungewöhnlich klugen" Kinder der ersten Jahre nicht selten später schwache Schüler, mäßig klug, wenig leistungsfähig. Ich kenne z. B. ein Mädchen, das mit 16 Monaten ihren Namen und ihre Wohnung genau zu sagen wußte, auch sonst sehr klug war. Es ist jetzt 15 Jahre alt, lernt ungern, die Schulleistungen sind mittelmäßig, die geistigen Interessen wenig erfreulich.

Die kindliche Selbstsucht ist bei dem Einzigen künstlich großgezüchtet. In seinem Kreise niemals zur Teilung gezwungen, Alleinbesitzer all der Dinge, die des Kindes Leben erhellen, von den Leckerbissen, Spielzeugen, bis zu den Büchern und der Liebe seiner Betreuer, kennt es auch nicht die Freude gemeinsamen Genießens. Das ist ja ein gewichtiger Grund seiner Schwererziehbarkeit, daß es sich zu Hause immer als absoluter Herrscher fühlen darf, daß es, selbst kalt, oft grausam, allezeit über die überhitzte Zärtlichkeit seiner anfangs leichtfertig-gedanken- und später verzweifelt-hilflosen Umgebung verfügen kann. Das ist der Nährboden seiner oft durch nichts gerechtfertigten Eitelkeit und ihrem Gegenstück, einer Überempfindlichkeit, die den Verkehr mit solchen Kindern für andere so sehr erschwert. Und es ist nicht zu verwundern, daß solche künstlich vor jeder rauhen Luft beschützten überempfindlichen Kinder leicht vor jeder ernsteren Schwierigkeit zusammenbrechen und daher nach Neter in der Statistik des Kinderselbstmordes eine auffallende Rolle spielen. Es mag darum zunächst befremden, daß dieselben Kinder in der Schule oft als besonders brav gerühmt werden. Aber für sie, die den steten Umgang mit Erwachsenen gewöhnt, jugendlich-ungebundenes Tollen kaum kennen, ist die Einordnung in die Ansprüche der Schule kein solch ungewohnter Zwang wie beim Durchschnittskinde.

Das Alleinsein läßt dem Phantasieleben des Einzigen einen unzweckmäßig weiten Spielraum. Und so sieht man unter ihnen so viele, die am liebsten in ihrer erdichteten Welt weilen, schwer festzuhalten sind bei ihrer Arbeit und dadurch untüchtig, ja unfähig scheinen. Es mag das vielleicht einer dichterischen Begabung förderlich sein — die Erfüllung der Forderungen des Alltags wird solchen Kindern oft außerordentlich schwer.

Auf der anderen Seite ermangelt das einzige Kind gewisser Charaktereigenschaften, die nur im regen Verkehre mit Spielgenossen und nur in einer gewissen Freiheit erworben werden können. Solchen Kindern fehlt der Mut, sie sind vielmehr ängstlich, unselbständig, und

gewohnt, auf jeden Dienst ihrer Umgebung rechnen zu können, meist sehr ungeschickt. In einem Alter, in dem es fast lächerlich wirkt, noch gegängelt, verstehen sie in der Stadt keinen Weg, keine Besorgung zu übernehmen, keine Straße zu überqueren, sie wissen sich nicht aus- noch anzukleiden, mit keinem Messer umzugehen. Scheu vor Fremden, verstockte Schüchternheit läßt solch ein Kind oft dumm scheinen, und diese Eigenschaften eröffnen natürlich verschiedenen krankhaften Angstzuständen die Pforten. Nicht in eine kleine Gemeinde gestellt, wie Kinder mit Geschwistern, kann es soziales Empfinden nicht erwerben; es fehlt ihm an Beispiel dafür und an Gelegenheit zur Betätigung, und so ermangelt es der Nächstenliebe, der opferbereiten Liebe überhaupt. Es liebt und sieht eben nur sich. Aber damit entbehrt es auch der Gelegenheit zur Erwerbung von Menschenkenntnis und der Fähigkeit, sich in die Welt zu schicken. Immer wieder flüchtet es sich gern ins Alleinsein, wo es sich dann seine Welt nach Belieben bauen kann. Und ungewohnt, auf Widerstände zu stoßen, entbehrt sein Wollen der Schulung: es wird ziellos, launenhaft, willensschwach, tatunfähig. Hamlet hat keine Geschwister.

Die einzigen Kinder machen meist den Eindruck des Unkindlichen, Frühreifen. Nicht selten sind sie Zeugen ernster Erörterungen der Eltern, werden von diesen als Kameraden behandelt, namentlich bei ehelichen Zerwürfnissen und in den gegenwärtigen traurigen Verhältnissen des Krieges. Was wunder, daß sie die Art der Erwachsenen annehmen und in einem Alter blasiert, genußunfähig, kritisch sind, in dem andere Kinder noch ihre ganze Unbefangenheit besitzen? Mit 6 Jahren lächeln sie überlegen vor Märchen und mit herzlichem Bedauern sieht man die dürre Klugheit dieser armen, um ihre Kindheit betrogenen Kinder. Mit der von den Erwachsenen ihm suggerierten und wohl auch bei ihnen beobachteten Ängstlichkeit verfolgt es jede körperliche Störung an sich, es wird zum hypochondrischen Kopfhänger. Solche Kinder sind übrigens auch darum gerne krank, weil sie dann um so mehr verwöhnt und mancher verhaßten Verpflichtung ledig werden.

Gesellschaft anderer Kinder lieben sie nicht und sind selbst in solchen unbeliebt. Zwingt man sie doch in sie, so sind sie unverträglich und herrschsüchtig. Darum wollen sie auch keine Geschwister, und wenn nun doch spät ein zweites nachkommt, so hat man mit ihrer Eifersucht, ja Feindseligkeit zu rechnen[3]), die sich nicht nur in Wünschen, sondern manchmal auch in recht unzweideutigen Handlungen entlädt. Und wie das spätere Schicksal der erwachsenen Einzigen sich oft traurig gestaltet, bedroht von Psychoneurose, bedenklichen psychischen Hemmungen, Enttäuschungen auf allen Gebieten des Lebens, schildert sehr anschaulich der erfahrene Sadger[21]).

Indes dieses Charakterbild, diese äußeren Lebensschicksale sind doch nur die äußere Fassade, und es ist dringend notwendig, nach den Baumaterialien zu fragen, aus denen diese verfehlten Bauten entstehen, und nach den Gründen ihrer Fehlerhaftigkeit. Erst die Be-

antwortung dieser Fragen ermöglicht uns eine zielbewußte Verhütung und Behandlung.

Der Charakter eines Menschen ist das Ergebnis der Wechselwirkung seiner Anlagen und des äußeren Erlebens. Auf die Anlagen kann nur auf einer künftigen höheren Kulturstufe Einfluß genommen werden, die geistig und körperlich ungeeignete Menschen von der Fortpflanzung fernhalten wird. Darauf des näheren einzugehen, wäre jetzt die Zeit übel gewählt. Was wir im Interesse des Kindes beeinflussen können und daher müssen, ist der zweite Faktor, das äußere Erleben.

Die einfachsten seelischen Äußerungen des Neugeborenen, auf denen sich die gesamte künftige persönliche Entwicklung aufbaut, sind Triebäußerungen. Das geläufigste Paradigma ist der Saugtrieb, der in den Dienst der Ernährung gestellt ist. Die lustbetonte Betätigung der Mundzone, meiner Überzeugung nach vielfach schon im Mutterleib geübt — man sieht Neugeborene öfters unmittelbar post partum „Finger lutschen" —, wird hier mit der Lust der Geschmacksempfindung und mit der Befriedigung des Hungers frühzeitig verlötet. Der Säugling kennt für diese Triebbetätigung keine Hemmung, solange er nicht befriedigt oder erkrankt ist, und er nimmt die Brust, auch wenn man ihm sie zweckwidrig oft reicht, immer wieder. Hier hat nun die Erziehung einzugreifen, einzugreifen buchstäblich am ersten Tage. Es geschieht zunächst im Interesse der leiblichen Wohlfahrt, wenn wir die Nahrungsaufnahme des Säuglings strenge regeln; es ist aber gleichzeitig der erste Versuch einer Erziehung, der Gewöhnung an Ordnung und ans Verzichten auf hemmungslose, mit unseren Lebensbedingungen im allgemeinen unvereinbare Trieblustbefriedigung. Bald lernt der junge Weltbürger neue Lustquellen kennen: die der Harnentleerung dürfte schon in utero erworben worden sein; dazu kommt jetzt die der Darmentlastung, die von der Haut vermittelte Lust der sanften Berührung, die der Muskelbetätigung, der Verwendung der durch äußere Reize geschulten Sinne u. v. a. Früher oder später unterliegen alle diese Lustquellen der erzieherischen Bearbeitung, der Regelung, Verdrängung, Sublimierung, weil viele von ihnen mit den kulturellen Forderungen der Umwelt in Widerspruch geraten. Das Ergebnis der Anlagen und dieser Triebbearbeitung ist der individuelle Charakter. Ich stehe mit dieser kurzen Darstellung der Charakterentwicklung mitten in den Gedankenkreisen Freudscher Forschung. — Wo also kann bei der Charakterbildung des einzigen Kindes der Fehler nachgewiesen werden? Ich habe es schon in meiner ersten Arbeit wenig exakt dahin angedeutet, daß es an dem Übermaß der Liebe leidet. Die von Verstandeserwägungen nicht gezügelte Liebe weiß nicht zu versagen und nicht zu erziehen. Einige Beispiele mögen das und den Mechanismus der Symptombildung erläutern!

Die Eltern des einzigen Kindes, vor allem die Mutter, aber auch andere „Autoritäten", fürchten fast immer, der Säugling trinke zu wenig: er wird also öfter angelegt als ihm frommt, wird, wenn er schon innehalten will, immer noch zum Weitertrinken gereizt. Die Folgen sind

nicht nur Ernährungsstörungen, sondern oft auch faules, lustloses Trinken, Überdruß, aus Unlusterfahrungen geborene Appetitlosigkeit. Zur rechten Entfaltung freilich kommt all das meist erst bei und nach der Entwöhnung. Das Kind muß auf die Sauglust verzichten, ungewohnte Speisen schätzen lernen. Da geschieht nun aus der Besorgnis, das Kleine könnte durch Unterernährung dauernden Schaden nehmen, bei den selbstverständlichen anfänglichen Schwierigkeiten der entscheidende Fehler, es zum Essen zu zwingen. Damit lernt es die Mahlzeiten als peinliche Erlebnisse fürchten, und so konstituiert sich die später beklagte Appetitlosigkeit. Eßfaulheit und das in um so schwererer Form, je länger es ohne eigenes Zutun gefüttert wurde. Da ferner die festen Speisen den größten Widerstand wachriefen, hat man es lange so gehalten, alle Nahrung im flüssigen oder breiigen Zustand anzubieten: das Ergebnis ist die Kaufaulheit.

Verweilen wir einen Augenblick bei der Regelung der kindlichen Stuhlentleerung! In den ersten Monaten läßt man den Säugling ruhig gewähren und, von Erkrankungen abgesehen, seinen Enddarm nach Belieben entleeren, d. h. wenn es für ihn mit dem größten Lustgewinn verbunden ist. Hat er das Sitzen erlernt, so tritt man an ihn mit der Forderung heran, den Stuhl zu einer bestimmten, von uns gewählten Zeit nach gewissen Regeln zu entleeren. Die Durchsetzung unserer erzieherischen Wünsche ist oft nicht leicht und gelingt nur mittels der Setzung anderen Lustgewinns als Prämie, als da sind: Lob, Streicheln, Küsse der vom Kinde geliebten Pflegeperson, manchmal (das sei aber nicht etwa empfohlen!) durch schmerzhafte Strafen, wie Schläge. Oft wird der Stuhl trotzig zurückgehalten; das hat später einen um so größeren Lustgewinn zur Folge, außerdem aber wartet die allzu besorgte Umgebung des Einzigen nicht lange, es wird Spritze oder Irrigator zu Hilfe genommen, Manipulationen, die selbst der Afterzone willkommene Erregungen liefern, die aber auch die Pflegepersonen zwingen, sich mit dem Kinde zu befassen, also schon zwei Motive zur Obstipation, zu denen als drittes, vielleicht stärkstes hinzukommen mag, daß die Entleerung nach einem Einlauf unter stärkstem Lustgewinn erfolgt.

Die Harnentleerung! Bei ihr ist allzu große Nachsicht das stärkste Motiv zum Verweilen auf der frühen Entwicklungsstufe des Einnässens, des Entleerens der Blase nach der Art der seligen Säuglingszeit. Ist aber diese Stufe überwunden, so ist das Verlangen nach der Harnentleerung für die Pfleger ein unabweisbares Signal, sich mit dem Kinde, sich mit seinem in dieser Zeit schon längst als lustvoll-reizbar empfundenen äußeren Genitale zu befassen: das Motiv zur nervösen Pollakisurie. Stuhl- und Harnentleerung werden denn auch oft als besondere Gunstbezeigungen bloß gewissen bevorzugten Personen geleistet.

Ich bin mir bewußt, bei diesen wenigen Ableitungen noch nicht alle Motive erschöpft zu haben; ich wollte nur an diesen Beispielen

die krankhafte Symptombildung erläutern. Alle anderen Symptome lassen sich ähnlich begreifen und ebenso die Charakterbildung auf der Grundlage eines üppigen Narzißmus (Selbstverliebtheit), dem von der Umgebung des Einzigen der Boden bereitet wird. Der Nachweis im einzelnen würde hier zu weit führen, noch weiter die Verfolgung der seelischen Antriebe auch jener erwachsenen Umgebung bei ihrem zweckwidrigen Verhalten. Einiges über die Notwendigkeit ihrer Erkenntnis als Selbsterkenntnis und der Folgerungen aus ihr als Selbsterziehung habe ich in einem Vortrage[4]) niedergelegt. Hier sei nur ganz allgemein gesagt, daß die Liebe der Eltern und anderer Pfleger zum Kinde in ihrer Blindheit, Überschätzung des Objektes, in ihrer Neigung zum Selbstbetrug, ihrer Verstandeserwägungen feindlichen Leidenschaftlichkeit trotz allen Sträubens der Beteiligten und darum so schwer Belehrbaren der Sexualliebe durchaus verwandt ist; welche Folgen daraus für die Erziehung, welche Folgerungen für die vorbauende Tätigkeit des Arztes erwachsen, ergibt sich zum Teil von selbst, zum Teil aus den weiteren Erörterungen.

Und noch eine grundsätzliche Frage: Trifft es zu, daß, wie Neter[18]), gestützt auf einen Volksmund, behauptet, die einzigen Knaben weit gefährdeter sind als die einzigen Mädchen? Mit einer gewissen Einschränkung kann ich es bestätigen. Das kommt daher, daß Mutter und andere weibliche Familienmitglieder, die vor allem an der krankhaften Entwicklung des Knaben Schuld haben, im allgemeinen weit mehr Zeit und Gelegenheit zu ihrem schädlichen Tun haben als die Väter, und namentlich jetzt während des Krieges sind die einzigen Knaben vielfach wirklich auch die einzigen Liebesobjekte der einsamen, sorgenbeladenen Frauen. Aber die oft knappe Zeit, die Vätern für ihre einzige Tochter übrig bleibt, scheint darum doch zum dauernden Schaden zu genügen, weil die Mutter, gewöhnlich zu sehr unter dem Einflusse ihres Gatten, zu wenig der Korrektur vornehmen kann. Daß aber die einzigen Söhne, herangewachsen, im Leben bisher leichter scheitern als die einzigen Töchter, ist leicht zu verstehen: die Frau des Mittelstandes ließ bisher in ihrer meist wenig aktiven Rolle solch anerzogene Untüchtigkeit weniger klar erkennen und empfinden als die unmännlichen Männer, zu denen die einzigen Knaben heranwuchsen.

IV. Das Krankheitsbild.

Dem Bilde, das ich vor 8 Jahren von der Pathologie des einzigen Kindes entworfen habe, kann ich bei einer erneuten Bearbeitung der Frage bei gereifterer Erfahrung und auf breiterer Grundlage nicht viel Neues hinzufügen. Nur hier und dort werden kleine Abänderungen notwendig sein. Vieles, was damals nur ein vorläufiger Eindruck sein konnte, hat sich indes zu einer festen Erfahrung verdichtet. Das Wichtigste der Ergänzungen meiner ersten Darstellung werden die Erfahrungen über die Prophylaxe, Therapie und Prognose der hier erörterten krankhaften Erscheinungen betreffen.

a) Allgemeines Bild.

Als ich im Jahre 1910 über mein Thema zum ersten Male berichtete, konnte ich mich auf 100 Beobachtungen berufen: 45 betrafen Knaben, 55 Mädchen. Der vorliegenden Darstellung liegen weitere 164 Beobachtungen zugrunde, mit jenen zusammen also 264 einzige Kinder, 119 Knaben und 145 Mädchen. Die volle Zahl meiner Beobachtungen ist indes weit größer, über viele fehlen mir verwertbare Aufzeichnungen. Sie entstammen alle meiner Privatklientel; die einzigen Kinder, die in meiner Poliklinik sich in den letzten Jahren mehrten und die mir bekannten Bilder boten, konnte ich wissenschaftlich nicht verwerten, weil die Kriegsverhältnisse solche ausführlichere Erhebungen nicht zuließen. Dem Alter nach war die Zusammensetzung des Materials ähnlich der in meiner ersten Schilderung: 143 Kinder, nämlich 67 Knaben, 76 Mädchen, standen im 3. bis 11. Jahre, mit den 86 alten Fällen also 229; 18 Kinder, 6 Knaben, 12 Mädchen, standen im 2. Jahre, mit den 5 alten zusammen im ganzen 23; 3 Kinder waren mehr als 11 Jahre alt, mit den 9 alten also 12. Das Jüngste war ein Knabe von 14 Monaten, dessen neuropathische Eltern es trotz aller ärztlichen Weisungen zuwege brachten, ihn schon so frühzeitig zu einem Neurotiker zu erziehen. Das Älteste in der neuen Reihe war 14 Jahre alt; die Erwachsenen der ersten Reihe wurden jetzt natürlich nicht nochmals gezählt, daher scheinen die höheren Jahrgänge auffallend schwach besetzt. Der Klärung der Prognose, der Wirkung der Therapie werden sie aber wertvolle Anhaltspunkte liefern.

Etwa ein Viertel der Kinder war nichtjüdischer Abstammung; ihre Neigung zu den charakteristischen Symptomenbildern ist bei den gleich begünstigenden äußeren Verhältnissen von der der jüdischen Kinder kaum verschieden. — Auffallen muß die Überzahl der Mädchen in meinem Materiale. Es gibt eben mehr einzige Mädchen als einzige Knaben. Das hängt mit dem Vorzuge zusammen, den im Mittelstande Knaben vor Mädchen genießen. Wo das Einzige ein Knabe ist, „wagt" man eher ein Zweites „auf die Gefahr" hin, daß es ein Mädchen würde; wo das Einzige ein Mädchen ist, scheut man ein Zweites aus Furcht, es könnte wieder ein Mädchen kommen.

Es ist bisher eine solche Seltenheit, daß ein einziges Kind sich als ein ganz gesundes, erfreuliches bewährt, daß ich in diesen Fällen zur weiteren Sicherung dieser Entwicklung gerne meiner Genugtuung Ausdruck gebe.

Unter den 90 Mädchen der neuen Folge hatte ich 15mal, unter den 74 Knaben 7mal dazu Anlaß, mit den alten gibt das unter 145 Mädchen 22 Gesunde, unter 119 Knaben 13. Von allen 264 Kindern ergibt das 35, d. h. 13 Proz. Gesunde, ohne daß ich bei dieser Sichtung mit besonders hohen Ansprüchen vorgegangen wäre. Es entspricht dies zufällig derselben Zahl, die sich mir bei den ersten 100 Kindern allein ergab. Um diese Zahl richtig bewerten zu können, hatte ich damals ebenso wahllos 100 Kinder aus zwei- und mehrkinderigen Familien zusammengestellt. Von diesen waren 69 als nor-

mal und nur 31 als neuropathisch anzusehen gewesen. — Von den 90 Mädchen neueren Datums durfte man 17, von den 74 Knaben 14 als schwer neurotisch herausheben; früher hatte ich unter 55 Mädchen 11, unter 45 Knaben 7 so bezeichnen müssen. Die übrigen zeigen leichtere oder weniger gehäufte Symptome neuropathischer Natur. In meiner ersten Arbeit äußerte ich den Eindruck, im allgemeinen seien die Mädchen schwerer betroffen, Ich kann diese Behauptung jetzt nicht aufrecht halten und nähere mich damit, wie erwähnt. Neter; ich habe jedoch guten Grund anzunehmen, daß es sich dabei um eine Kriegsfolge handelt. Da der dienstpflichtige Vater in den meisten Haushalten fehlt, ist der einzige Knabe aus Gründen, die im früheren auseinandergesetzt wurden, schwerer gefährdet als das einzige Mädchen.

Ich möchte nun, ehe ich in die Symptomatologie im einzelnen eingehe, zwei Beobachtungen ausführlicher wiedergeben, um das Charakteristische plastischer zur Wirkung zu bringen:

H. E., 3 Jahre alt, Sohn deutscher Eltern. Vater Lehrer, sehr nachgiebig, durch den Krieg wirtschaftlich hart geschädigt; Mutter übergewissenhaft. Ernährung des Kindes mehr als ausreichend. Ich werde zu Rate gezogen, weil das Kind schlecht aussieht, „nervös“ scheint und unruhig schläft. Ein Arzt hatte Tuberkulose vermutet. Die klinische Untersuchung und Beobachtung ergibt keinen Anhaltspunkt für ein organisches Leiden. Sie gestaltet sich zunächst schwer: der Knabe fürchtet, heißt es, jeden Arzt, und ich müsse ihm daher als „Onkel“ vorgestellt werden. Den Rachen lasse er mit einem Löffel nicht untersuchen, die Mutter bittet daher, von diesem Teil der Untersuchung abzusehen. Ich mache gerne das Zugeständnis, als „Onkel Doktor“ eingeführt zu werden, bitte jedoch, mich im übrigen nicht etwa durch Zuspruch unterstützen zu wollen. (Die Erfahrung lehrt, daß jede solche „Beruhigung“ beunruhigend wirkt.) Wie zumeist, vergißt die Mutter alsbald diese Zusage, und da der Kleine sich nicht täuschen läßt, beginnt er sofort zu schreien und zu toben. In aller Ruhe bitte ich die Mutter, das Zimmer zu verlassen, der Vater nimmt den Knaben zur Untersuchung auf den Schoß, und mit einer vielfach erprobten spielerischen Art ihrer Durchführung, die ich an anderer Stelle des näheren zu schildern gedenke, erhebe ich ohne Schwierigkeit den Status, besichtige mit Hilfe eines Löffels den Rachen und kann nun folgendes feststellen: Der Knabe ist dem Alter entsprechend groß, blaß, mager. Seine Intelligenz steht weit über dem Durchschnitt. (Er geht nach der Untersuchung, während ich mit dem Vater spreche, unruhig von einem Gegenstande zum anderen, fragt und spricht immer wieder etwas in sichtlich lästig-störender Weise.) Ich erfahre, seine Eßlust sei sehr gering, Hunger scheine er nicht zu kennen, er esse fast niemals zu Ende. Er ist sehr jähzornig, launenhaft, verträgt sich mit anderen Kindern nicht, schlägt und zaust sie. Schlaf findet er nur, wenn die Mutter neben ihm sitzt und seine Hand hält. Nachts erwacht er öfters mit Geschrei und verlangt ins Bett der Mutter, verweigert man ihm das, so tobt er.

A. F., 4 jährige Tochter eines Rechtsanwaltes, wird mir zugeführt, weil sie wenig ißt, schlecht aussieht und „schlimm" ist. Mutter einsichtig, Vater sehr zärtlich, dem Kinde gegenüber schwach; des Morgens nimmt er sie öfters zu sich ins Bett. Als das sehr kluge Kind, in dessen Gegenwart mein Kommen besprochen wird, des Sinnes der absichtlich dunkeln Reden inne wird, kündigt sie an, sie werde sehr schreien. Ich erfahre weiter folgendes: Das Kind muß noch gefüttert werden, jede Mahlzeit dauert lange, man muß Spielzeug zu ihrer Ablenkung heranschleppen. Feste Speisen mag sie nicht kauen; gibt man ihr doch Fleisch oder Brot, so findet man es noch eine Stunde später in einer Backentasche verborgen. Man vermutet daher einen engen Schlund. Sie ist Fremden gegenüber abweisend-ängstlich, mag auch mit anderen Kindern nicht spielen, ebenso hält sie es nicht lange allein aus, immer muß sich die Kinderfrau mit ihr beschäftigen. Stuhl ist in Ordnung, Irrigationen fürchtet sie sehr. Bis vor $^1/_2$ Jahre näßte sie sich nachts ein. Bei Erregung verlangt sie sehr häufig nach Harnentleerung und läßt dann jedesmal nur einige Tropfen ohne Beschwerden. Nach einer längeren fieberhaften Erkrankung hatte sie durch einige Zeit allnächtlich Schreianfälle. Der Untersuchung sucht Patientin zunächst durch heftiges Schreien zu entgehen. Da ich und mit mir die Umgebung darüber achtlos hinwegsehen, will sie plötzlich eine Harnentleerung nötig haben. Ich erledige dieses Verlangen dahin, daß sie jetzt warten müsse, bis ich mit der Untersuchung fertig sei. Meine unerschütterliche Ruhe läßt sie bald erkennen, daß gegen diesen Fremden nichts zu machen sei, und die in freundlicher Unterhaltung begonnene Untersuchung wickelt sich weiterhin mühelos ab. Organe und Harnbefund sind vollkommen normal.

Die zwei Beispiele scheinen mir die Eigenartigkeit solcher Kinder (aber auch ihrer Umgebung) recht gut zu zeichnen und deutlich zu machen, daß der Arzt hier schon vom ersten Worte an vor eine besondere Aufgabe gestellt ist. Ihre Schwierigkeit steigert sich noch, wenn ein Kind dieser Art mit einer organischen Erkrankung zur Untersuchung kommt. Die Neuropathie des Kindes, Ängstlichkeit und übertriebene Gewissenhaftigkeit der Umgebung verzerren geläufige Krankheitsbilder auch bei einem ungestörten Verlaufe dermaßen, daß der Unerfahrene leicht zu irrigen Deutungen verleitet wird.

b) Symptomatologie.

In meiner ersten Darstellung des Gegenstandes habe ich die krankhaften Erscheinungen in zwei Gruppen geteilt, in Allgemein- und Organsymptome, und die Allgemeinerscheinungen trennte ich wieder in seelische und körperliche. Die gemehrte Erfahrung läßt mich an dieser Einteilung festhalten; nur im einzelnen werden sich Ergänzungen notwendig erweisen.

Im Vordergrunde der psychischen Allgemeinerscheinungen einziger Kinder steht die Ängstlichkeit, die sich in verschiedenem Grade und an verschiedenen Gegenständen äußern kann. Am häufigsten ist

Scheu vor Fremden, ganz besonders vor dem Arzte, die in allen Abstufungen von der bloßen Schüchternheit bis zu tobendem Aufruhr zur Beobachtung kommt. Manche Kinder der ersten Jahre lehnen bloß Männer, andere wieder bloß Frauen ab. Ohne eine allgemeingültige Regel aufstellen zu können, sah ich doch in auffälliger Häufigkeit bei kleinen Mädchen Ablehnung von Frauen, Bevorzugung von Männern. Sehr weit verbreitet ist die Angst im dunkeln Zimmer und vor dem Alleinsein, woraus sich dann mannigfache Schwierigkeiten des Alleineinschlafens ergeben. Viele dieser Kinder fürchten Gewitter, gewisse Tiere, nicht immer große, namentlich Hunde, aber auch Fliegen, selbst fliegende Watteflocken, ferner Schatten, bestimmte Gegenstände, z. B. ein bestimmtes Bild, einen bestimmten Knopf an einem Kasten, dunkle Gegenstände. Diesen zum Schluß genannten Angstauslöser benutze ich gerne zu diagnostischen Zwecken. Öfters versichern die Eltern, das Kind sei nicht ängstlich. Während sich das zuhause in der gewohnten Umgebung kaum verbergen ließe, benehmen sich solche Kinder in der Sprechstunde des Arztes oft zunächst sehr vernünftig. Ich pflege mein schwarzes Hörrohr am Beginne der Untersuchung den Kindern als „Trompete" in die Hand zu geben, um sie angenehm zu beschäftigen und mit dem Gegenstande vertraut zu machen. Die „Trompete" muß sich den „Hut" (Platte) aufsetzen, kommen und grüßen. Die meisten Kinder nehmen sie dann gerne neugierig zur Hand. Die Einzigen, die sich bis dahin beherrscht haben, verlieren da oft plötzlich die Haltung, wehren ängstlich ab und wollen sie nicht haben. — Diese verschiedenen Formen der Ängstlichkeit zeigten unter den Kindern meiner ersten Reihe 75. Jetzt fand ich unter den 67 nicht normalen Knaben dieses Symptom 41 mal, unter den 75 Mädchen 46 mal, also etwas seltener als unter den ersten hundert. Immerhin sieht man, daß das Symptom überaus häufig ist; bei den schwerer befallenen Kindern fehlt es fast niemals ganz.

Die Ängstlichkeit setzt sich sehr oft auch in die Nacht fort als nächtliche Unruhe. Schon das Einschlafen macht, wie bereits angedeutet wurde, Schwierigkeiten. Es darf das Licht nicht abgedreht werden, die Mutter, manchmal auch ein anderer Auserwählter, muß am Bette sitzen, die Hand des Kindes halten, ja sich mit dem Kinde ins Bett legen, um es zum Schlafen zu bringen. Auch ganz junge Kinder wollen nicht früher schlafen gehen als die Großen und verweigern sehr früh den Nachmittagsschlaf. — Der Schlaf selbst ist oft unruhig, die Kinder zucken zusammen, verändern häufig ihre Lage, sprechen, weinen, lachen im Traume, erwachen oft, verlangen nach Verschiedenem; besonders häufig wünschen sie mit Erfolg, ins Bett der Großen genommen zu werden und erwachen zu diesem Zwecke mit großer Pünktlichkeit. Zuweilen wird über nachtwandlerische Erscheinungen berichtet: zwei Knaben nehmen so jedesmal den Weg zum Bette der schlafenden Mutter. Bei einigen der Kinder steigert sich das Verhalten zum Bilde des Pavor nocturnus. Zahlenmäßig stellt sich das so dar, daß von den 67 Knaben der neueren Beob-

achtung 22 einen gestörten Schlaf hatten, davon 5 Pavor nocturnus; von den 75 Mädchen 24 und nur 3 nächtliches Aufschrecken. Im Jahre 1910 hatte ich 23 Knaben mit Schlafstörungen, davon 4 mit Pavor nocturnus und entsprechend 25 Mädchen und gleichfalls 4 mit Pavor. Insgesamt zeigten also unter 119 einzigen Knaben 45 nächtliche Unruhe, davon 9 Pavor nocturnus; unter 145 Mädchen 49 Schlafstörungen, darunter 7 Pavor.

Schon bei der kurzen Schilderung seines Charakters fand die Launenhaftigkeit des einzigen Kindes ihren Platz. In vielen Fällen nehmen diese Schwankungen der Stimmungslage einen solchen Grad an, daß sie die Eltern zum Arzte führen. Nicht selten wird die Frage ganz klar dahin gestellt: „Ist das Kind nur schlimm oder ist es krank?“ Das betrifft besonders die Fälle, in denen das Kind zu Zornausbrüchen neigt und jede Verweigerung eines Wunsches mit einem Wutanfalle beantwortet. Solche Kinder tyrannisieren das ganze Haus und erzwingen zuweilen eine geradezu lächerliche Fügsamkeit ihrer schwachen Eltern: die Mutter darf nur verstohlen das Haus verlassen, nur ungesehen darf sie sich zum Ausgang kleiden, oder das Kind erzwingt seine Mitnahme zu den ungeeignetsten Zielen. Dieses widerstandslose Gewährenlassen hat manchmal die Entwicklung sadistischer Neigungen zur Folge. Ich habe oben schon bei meinem ersten Beispiele solches erwähnt. Ein anderes: Der $3^3/_4$ jährige Sohn einer Mischehe schläft nur bei der Mutter ein, die sich gleichfalls entkleiden und legen muß. Im Schlafe (?) zwickt er sie in den Arm. — Oder es kommt ein Negativismus zur Entwicklung, der auf jede Frage oder Zumutung nur ein „Nein“, „Nichts“, „Nirgends“, „Niemals“ kennt. Von manchen Kindern heißt es, sie seien immer unlustig, müde; die versagen dann oft auch als Schüler. Andere wählen dem Mangel an erzieherischen Gegenwirkungen gemäß ihr Lieblingsspiel: ein $4^1/_2$ jähriger Sohn deutscher Eltern, der sich auch sonst nichts versagen läßt, schläft mit der Mutter und spielt gern mit ihrer Brust. — Aber Kinder, die daheim oft wahre Quälgeister darstellen, können in der Schule musterhaft, in einer geschlossenen Anstalt die liebenswürdigsten Insassen sein.

Die Ungeselligkeit der einzigen Kinder, die der Gesellschaft Erwachsener oder mindestens weit älterer Kinder den Vorzug geben, andere gleichalterige dagegen nicht mögen, mißhandeln oder im Spiele rücksichtslos unterdrücken, rächt sich im späteren Kindesalter oft recht peinlich. Sie haben keinen Freund, sind in der Schule übel gelitten und oft die Zielscheiben des schonungslosen Witzes ihrer Mitschüler. Hier ist wohl manchmal eine der Quellen der Schülerselbstmorde zu suchen. — An dieser Stelle mag der Eifersucht auf spätgeborene Geschwister noch einmal Erwähnung geschehen, weil sie sich bis zu Todeswünschen und bedenklichen Handgreiflichkeiten steigern kann.

Die hier geschilderten krankhaften Zustände der „Launenhaftigkeit“ im weitesten Sinne habe ich seinerzeit bei 7 Knaben, 12 Mädchen ausgewiesen; jetzt kommen noch dazu 19 Knaben, 17 Mädchen, also

im ganzen 55 Kinder, somit etwa jedes 5. einzige Kind. Die Ungeselligkeit ist bei 14 besonders vermerkt.

Während so das Gefühlsleben dieser Kinder verkümmert bleibt, zeigen sie fast durchweg zunächst eine allzu rasche Entwicklung des Verstandes, meist auch der Sprache, die ihrer Umgebung die größte Befriedigung zu gewähren pflegt, später freilich oft zu einem wenig erfreulichen, frühen Stillstand führt. Die drollig-klare Ausdrucksweise, die altklugen Bemerkungen der kleinen Knirpse muß der Arzt als etwas Unnatürliches, Unheimliches empfinden lernen. Im steten Verkehre mit Erwachsenen, der ja in den ersten Lebensjahren einen unwillkürlichen, nicht immer guten, stetigen Unterricht darstellt, lernen sie frühzeitig vieles, was sie noch nicht brauchen, auch viele fertige Urteile, die nicht nur jetzt, sondern auch später recht wertlos sind: man hört aus ihnen ihre Umgebung sprechen. Das trifft fast für alle Einzigen zu, sogar sonst ganz normale zeigen oft diesen Fehler, und nur selten trifft man unter ihnen ein Kind, das auch intellektuell ganz Kind ist. Bewundert, belächelt, geherzt, wie sie daheim wegen ihrer „zu drolligen" Aussprüche werden, gewöhnen sie sich, das große Wort zu führen, dulden es nicht, von Gesprächen ausgeschlossen zu werden, neigen zur Geschwätzigkeit. Gerade sie — in meiner ersten Arbeit ist sie noch nicht erwähnt — scheint mir jetzt für viele dieser Kinder sehr bezeichnend. Daß sie aus diesen Verhältnissen auch öfters den Wortschatz schöpfen für ihre hypochondrischen Neigungen, ist begreiflich. Frühzeitig aber in Familienkonflikte hineingezogen, nehmen sie in moralischer Beziehung dann leicht eine wenig erfreuliche Entwicklung, die zu den schwersten Besorgnissen Anlaß geben kann.

Ich gelange nunmehr zur Besprechung der körperlichen Allgemeinerscheinungen. Viele dieser Kinder zeigen eine allgemeine Ernährungsstörung: sie sind blaß, von schwächlicher Muskulatur, geringem Paniculus adiposus, untergewichtig. Dieses krankhafte Aussehen ist so aufdringlich, daß es überaus häufig den Anlaß zur ersten Befragung des Arztes und zu irrigen Diagnosen giebt. Wenn ich alle die Kinder ausschließe, die noch andere Ursachen für ihre Dystrophie hatten, und nur die schwersten Formen zusammenstelle, so habe ich unter meinen 67 krankhaften Knaben 29, unter den 75 Mädchen 15 hierher zu zählen. Bei meinen alten Fällen waren es unter 39 abnormen Knaben 14, unter 48 Mädchen 19, im ganzen also unter 264 einzigen, darunter 229 nicht normalen Kindern 77 Dystrophiker, also gut ein Drittel.

Fragen wir nun nach den Ursachen dieser so auffälligen und häufigen Ernährungsstörung, so pflegen uns schon die Eltern den Wink zu geben, daß sie eine beobachtete oder vermutete Neigung zur Onanie im Verdachte haben. Ich kann nach meinen Erfahrungen nicht zugeben, daß die Onanie unter diesen Kindern etwa häufiger wäre als unter anderen. Von vier meiner Einzigen aber, bei denen die Masturbation tatsächlich beobachtet worden war, sahen drei sehr wohlgenährt aus, eine Tatsache, die schon in einer anderen Untersuchung dieser

Frage [5]) von mir festgestellt worden war. Eher könnte der vielfach gestörte und zu kurze Schlaf, die allgemeine nervöse Unruhe als Ursache der Unterernährung in Betracht kommen. Vor allem aber ist sie zurückzuführen auf eine mehr oder weniger schwere, hartnäckige Anorexie. Damit sind wir bei den schon angedeuteten Organsymptomen angelangt, die sich vor allem um den Verdauungsapparat gruppieren.

Hochsinger [16]) war wohl der erste, der über „psychogene Appetitlosigkeit und Kaufaulheit bei Kindern" berichtet hat. Seine Schilderung deckt sich vollkommen mit meinen Erfahrungen. Diese Kinder scheinen, so lautet meistens die Klage, keinen Hunger zu kennen, jede Mahlzeit ist ihnen peinlich. Die kleineren, die noch gefüttert werden, wenden den Kopf unlustig ab, wehren sich mit den Händen, und um sie gefügiger zu machen, beginnt man nun Spielzeug herbeizuschleppen, dem Kinde allerlei zu erzählen, und während es an all das, aber nicht ans Essen denkt, wird es mechanisch gefüttert, nein, gestopft. Jede neue, noch ungewohnte Speise erhöht den Widerstand, desgleichen festere Brocken. Das Kind mag nicht kauen und würgt mit großer Übung alles das wieder heraus, was man ihm mit mehr oder weniger sanfter Gewalt hineinzwängt. Lange wollen solche Kinder nicht selbständig essen lernen, mit fünf Jahren noch müssen sie gefüttert werden. Größere Brocken, die man ihnen aufzwingt, findet man noch Stunden nach der Mahlzeit unverschlungen in den Wangentaschen. Werden solche Einzige endlich als Esser selbständig, so dauert eine Mahlzeit eine, ja zwei Stunden, sie kommen kaum dazu, etwas anderes zu tun, der ganze Tag ist von den endlosen Mahlzeiten ausgefüllt. Und jede von ihnen ist für Kind und Umgebung eine Qual: immerfort gibt es Schelte, Drohungen, Versprechungen, Tränen, die Kinder verschütten und verstreuen nicht selten „unabsichtlich" die Kost, das gibt neuerliche Aufregung: was wunder, daß diese alltäglichen Szenen klein und groß zermürben? Dasselbe Kind ißt aber in einem fremden Hause, in einem Gasthause mit dem erfreulichsten Appetit. Diese Form der Anorexie ist unter den Einzigen außerordentlich verbreitet. Ich habe sie unter den 74 Knaben 39 mal, unter den 90 Mädchen 51 mal verzeichnet; unter den ersten 45 Knaben litten an ihr 22, unter den 55 Mädchen 28, zusammen also 61 Knaben, 79 Mädchen, d. i. mehr als die Hälfte aller beobachteten Kinder. Es ist leicht verständlich, daß jene peinlichen Ernährungsschwierigkeiten oft ein klägliches Ergebnis haben, und daher kommen in den schweren Fällen jene Dystrophien zustande. Aber wir sehen, daß die Zahl der Eßunlustigen die der Unterernährten bei weitem übersteigt: 140 gegen 77. Es gibt unter ihnen eben Kinder, die den übertrieben besorgten Eltern nie genug essen: hier entspringen die Klagen falschen Voraussetzungen. Aber noch mehrere dieser Kinder verdanken ihr ansehnliches Fettpolster einer zuweilen bewundernswerten Geduld und Geschicklichkeit der Pflegerin, ihnen ihre Ration doch beizubringen.

Schon oben war von dem gewandten Herauswürgen der kaum

beigebrachten Nahrung die Rede. Das bietet uns den Übergang zu dem habituellen Erbrechen, das bei dem schlechten Ernährungserfolge der Einzigen oft mit der Anorexie zusammenwirkt. Meist wird es während der Mahlzeit geübt: ohne Übelkeit, ohne Blässe, mühelos, mit einem leichten Würgakt wird oft ein großer Teil dessen herausbefördert, was dem Kinde eben mühevoll beigebracht worden war. Aber die Mahlzeit geht meist ohne viel Federlesen weiter, und oft sehen Kinder, die das Tag für Tag aufführen, recht gut aus. Andere erbrechen am Morgen, besonders Schulkinder vor oder in der Schule, beim Fahren, wieder andere immer um dieselbe Zeit, z. B. ein 3jähriges Mädchen täglich eine Stunde nach dem Einschlafen, ein 4jähriger Knabe jeden dritten Tag am Morgen. Nicht wenige Kinder klagen öfters über Übelkeit, Brechreiz, sie fürchten zu erbrechen, aber es kommt nicht dazu. — In meiner alten Aufstellung war das habituelle Erbrechen bei 13 Knaben, 24 Mädchen verzeichnet; unter meinen neueren Beobachtungen finde ich es nur bei 7 Knaben, 8 Mädchen bemerkt. Ich halte das für Minimalzahlen und habe Grund, anzunehmen, daß das Erbrechen von mancher Mutter als bloße „Unart" gewertet und verschwiegen wird. Die Gewohnheitsspeier decken sich fast durchweg mit den schlechten Essern, und es ist verständlich, daß gerade bei dieser Vergesellschaftung der Symptome schwere Hypotrophien leicht zur Entwicklung kommen. Es muß aber nicht so sein, und manches dieser Kinder hat auch einen recht ansehnlichen Paniculus.

Eine recht häufige Klage bildet auch das abnorme Verhalten der Stuhlentleerung. Meist handelt es sich um eine hartnäckige Obstipation oder den Schein einer solchen. Unter meinen älteren Fällen wurde dies bei 10 Knaben und 10 Mädchen geklagt, unter den jüngeren Beobachtungen finden sich 19 Knaben und 24 Mädchen, im ganzen also doch 63 oder fast ein Viertel aller Kinder. Viele von ihnen haben ohne Abführmittel oder Eingüsse niemals Stuhl, auch wenn man einige Tage wartet; leicht kommt es dann zu Analfissuren und Mastdarmvorfall. Bei anderen dieser Kinder liegen die Verhältnisse so, daß die besorgte Umgebung aus Furcht vor einer Verstopfung dem Kinde täglich gleichsam prophylaktisch einen Einguß macht oder in regelmäßigen Zeiträumen ein Abführmittel gibt. Diese Kinder gelten dann für obstipiert, ohne daß man jemals die Probe aufs Exempel gewagt hätte, und manches von ihnen entleert sich bald regelmäßig und spontan, wenn man es sich selbst überläßt. Ziemlich häufig wechselt die Obstipation mit Durchfällen ab. Bei vier Knaben meiner jüngeren Beobachtungen hatten die rezidivierenden Durchfälle schleimige Beschaffenheit und schienen mir der Enteritis membranacea nahezustehen. Selbstverständlich fanden sich auch einige Kinder, 3 Knaben und 1 Mädchen, mit den von mir zuerst beschriebenen[6]) Koliken neuropathischer Kinder, die man jetzt als Nabelkoliken zu bezeichnen pflegt. — Schließlich wäre noch einiger Kinder zu gedenken, die entweder bei Erregungen unwillkürlich Kot entleerten oder einige Male

im Tag gut verdauten, festen Stuhl absetzten, offenbare Analoga zu der Enuresis und Pollakisurie, die nunmehr erörtert werden sollen.

Seltener als an die Verdauungsorgane, aber doch recht häufig knüpfen sich nämlich bei den einzigen Kindern Anomalien an die Harnentleerung. Am meisten wird über vermehrten Harndrang, Pollakisurie, geklagt. Der Harn ist an Menge und Beschaffenheit vollständig normal, aber ähnlich wie bei Cystitis werden in kurzen Pausen kleine Harnmengen entleert, allerdings ohne jegliche Beschwerden. Am lästigsten wird das Symptom beim Ausgehen, überhaupt bei Langeweile. Sind die Kinder angeregt beschäftigt, melden sie sich oft lange nicht, und in der Nacht haben sie meist volle Ruhe. Unannehmlichkeiten, auch der ärztlichen Untersuchung, pflegen sie sich gerne mit dem Verlangen nach Harnentleerung zu entziehen. Spricht man ein kurzes, aber bestimmtes Verbot aus, so ist die Schwierigkeit meist mit einem Schlage für die ganze Dauer der Beratung überwunden. Unter meinen jüngeren Fällen ist die Pollakisurie bei 7 Knaben und 6 Mädchen angemerkt. — Oft gehen dem Kinde, wenn es zappelig zur Harnentleerung eilt, auf dem Wege einige Tropfen zu früh verloren, und dieses Vorkommnis leitet uns hinüber zur echten Enuresis nocturna et diurna. Einzelne Kinder zeigen zugleich Enuresis und Pollakisurie, bei anderen bestehen diese Syndrome isoliert. Meine erste Zusammenstellung nannte 10 Knaben und 2 Mädchen als Enuretiker, meine neue Reihe weist 5 Knaben und 12 Mädchen aus, im ganzen also 29 Kinder, etwa jedes neunte Kind. Aber auch diese Zahl scheint mir die Wirklichkeit nicht ganz zu erreichen. Gerade dieses Symptom wird von den Angehörigen gerne solange als möglich verheimlicht. Solange die Mütter noch hoffen, mit dem Fehler selbst fertig zu werden, halten sie ihn geheim; so kommt es, daß man von einem etwa 6jährigen Kinde, das man schon seit Jahren kennt, plötzlich erst vor Schulbeginn erfährt, es nässe sich noch ein.

Die Atmungsorgane, deren Funktionen, von der Sprache abgesehen, weniger der erzieherischen Beeinflussung bedürfen, weil sie wenig lustbetont sind in ihrer eintönigen Rhythmik, werden in der Pathologie der Einzigen nur selten zur Symptombildung herangezogen, kaum öfter, als sonst bei neuropathischen Kindern. Das sogen. „Wegbleiben“, namentlich im Zorn, zeigten unter allen Kindern 2 Knaben, 4 Mädchen, Pseudocroup 2 Knaben, an echtem Asthma bronchiale litt ein Knabe und ein Mädchen. Fünf der Kinder stotterten eine Zeitlang, 2 Knaben litten an „Seufzerkrampf“, gleichfalls 2 Knaben an Atemnot bis zum lauten Röcheln bei Aufregung, einer an Tussis nervosa. Ein Mädchen wurde nach einer glatt verlaufenen Adenotomie im Ätherrausch von hysterischer Aphasie befallen, die sich jedoch bei meinem ersten Besuche (aus äußeren Gründen erst am 4. Tage) sofort löste. Einzelne jüngere Einzige, die viel schreien, leiden an chronischer Heiserkeit. Bei größeren Kindern begegnet uns öfters die bekannte Klage über Seitenstechen ohne objektiven Befund, ein Mädchen verriet eine Geruchsüberempfindlichkeit.

In ihrer Wehleidigkeit, Überempfindlichkeit leiden die einzigen Kinder subjektiv bei mannigfachen Erkrankungen schwerer als andere. Als ein Beispiel habe ich schon in meiner ersten Arbeit den in der Kinderwelt unseres Mittelstandes so überaus verbreiteten Lichen urticatus erwähnt. Während manche Kinder von ihm kaum belästigt werden. fühlen sich andere, vor allem neuropathische, von dem Juckreize mehr oder weniger stark gequält, und die Einzigen scheinen von ihm besonders arg zu leiden: die Nächte sind oft schwer gestört, sekundäre Infektionen infolge ungehemmten Scheuerns häufig außerordentlich ausgedehnt. — Noch viel auffälliger wird das bei akuten Erkrankungen, ferner bei solchen mit nervösen Komponenten, bei Verletzungen: es werden dann die Krankheitsbilder so sehr verändert, meist erschwert, daß der unerfahrene Arzt ihnen ratlos gegenübersteht. Das trifft z. B. bei allen Erkrankungen zu, die symptomatisch mit Erbrechen einsetzen: wird sonst eine Angina oder Scarlatina mit einem Brechakte eingeleitet, so beobachtet man bei den neuropathischen Einzigen bisweilen durch mehrere Tage ein unstillbares, immer wieder erneuertes Erbrechen, bis der Erfahrene dem Spuk meist schon mit seinem Erscheinen ein Ende macht. — Die Pertussis dieser Kinder verläuft subjektiv und scheinbar auch objektiv oft besonders schwer: abgesehen von der Schwere der Anfälle und den erschöpfenden Folgen des immer wieder angeschlossenen Brechaktes fehlt ihnen auch die sonst so wohltätige Sorglosigkeit des Intervalls. Kaum ist vielmehr ein Anfall abgelaufen, bangen sie schon vor dem nächsten und kommen so aus einer schwergedrückten Stimmungslage nicht heraus. — Schmerzhafte Erkrankungen, geringe Verletzungen, bei denen fremde Schuld eine Rolle spielt oder zu spielen scheint, geben den Boden ab zu den übertriebensten Klagen, zur Alarmierung der Umgebung und zu Fehldeutungen des zugezogenen Arztes.

Scheinbare Erschwerungen des Verlaufes sah ich bei den verschiedensten Erkrankungen; es steht das im Einklange mit dem sprichwörtlich schweren und atypischen Krankheitsverlaufe bei Kindern von Ärzten, und wir werden es verstehen, warum einzige Arztenskinder hier eine besonders unrühmliche Rolle spielen. Die Kranken werden von einer überängstlichen, manchmal wohl unterrichteten, aber jeder Objektivität beraubten Umgebung aufs genaueste beobachtet, die Beobachtungen zu den erschreckendsten Diagnosen zusammengefaßt und dem von besorgniserregenden Einzelheiten der Schilderung irregeführten Arzte kann das klare Urteil völlig getrübt werden. Am häufigsten ereignet sich dies bei hochfieberhaften Erkrankungen, namentlich solange die Diagnose noch nicht feststeht, bei schmerzhaften Affektionen, besonders bei Schmerzen des Unterleibs (Angst vor Perityphlitis). bei Blutungen. Die unbeeinflußt ruhige Untersuchung rechtfertigt fast niemals die sorgenvollen Mienen und Befürchtungen der Umgebung, und das Atypische oder besonders Schwere solcher Erkrankungen zerflattert sehr bald vor der unbeirrbaren Ruhe des in solchen Lagen Erfahrenen.

V. Prophylaxe und Therapie.

So nahe es liegt, die üble Erscheinung des „Einzigen“ damit zu bekämpfen, daß man den Rat erteilt, es nicht bei einem Kinde bewenden zu lassen, so wenig ist damit getan. In einzelnen Fällen erreicht wohl der Arzt mit dieser Mahnung einen Erfolg, aber im allgemeinen muß man leider das einzige Kind als soziale Erscheinung doch ernster nehmen und ihren Ursachen nachgehen. Nicht salbungsvolle Ermahnungen, nicht polizeiliche Verfügungen, die sich womöglich bis ins Ehegemach erstrecken möchten, werden da Wandel schaffen; wir müssen vielmehr unsere öffentlichen Einrichtungen dahin ändern, daß die Kinderaufzucht aus einer schmerz- und sorgenerfüllten Sysiphusarbeit zu einem zwar mühe-, aber hoffnungsvollen Tun werde.

Aber ich habe schon früher angedeutet, daß es nicht einmal ein sicherer Schutz vor dem hier geschilderten Kindertypus ist, wenn der Kinder mehrere sind. Es ist das Lieblingskind, das allemal bedroht ist, und in mancher Familie gibt es deren sogar zwei. Und das erste Kind ist ja immer eine Zeitlang das einzige, Zwillinge ausgenommen. Es ist also viel wesentlicher, daß sich Eltern oder Erzieher ihrer schweren Verantwortung vom ersten Tag des Kindes an bewußt seien. Die richtige Mitte einzuhalten zwischen blinder, leidenschaftlicher Zärtlichkeit und seelenlos-liebesarmer Sachlichkeit: das ist die Aufgabe, vor die der Erzieher Tag für Tag gestellt ist. Freilich ist dies eine Aufgabe, die mit dem größten Teile unserer Elterngeneration undurchführbar bleibt: sie fordert stete Selbstbeobachtung, Selbstkritik und Selbstzucht, fordert Einsichten in Erziehungswege und -ziele, die bisher nur einzelnen möglich waren. Es erhebt sich also von selbst die in eine Forderung mündende Frage, ob es künftig so bleiben kann wie bisher, daß die Erziehung der Kinder, gewiß die verantwortungsvollste öffentliche Tätigkeit, dazu ganz und gar nicht vorbereiteten Menschen überlassen werde. Wenn man den Gedanken zu Ende denkt, so lautet er: Gemeinschaftserziehung unter der Leitung erfahrener Erzieher oder Familienerziehung bei für diese Aufgabe vorgebildeten Eltern? Mir scheint eine Vereinigung beider Systeme das Wünschenswerte: In den ersten Jahren soll dem Kinde die Wärme des Elternhauses nicht fehlen; später mag die Erziehung mehr und mehr der Gemeinschaft übertragen werden. Vorläufig aber muß der Arzt in zäher Einzelarbeit dem Guten den Weg bahnen. Den Eltern muß immer bewußt bleiben, daß das Kind „kein Spielzeug nicht“ ist, nicht der Befriedignng ihrer Eitelkeit, ihrer im Leben unerfüllten Liebessehnsucht dienen dürfe. Dem Einzelfall gemäß wird man bald mahnen müssen, der Schönheit des Kleinen weniger zu huldigen, den unknabenhaften Lockenkopf eines Jungen zu stutzen, das Kind nicht mit allerlei verfrühten Kenntnissen zu füttern oder vorzuführen, es nicht in Theater und ungeeignete Gesellschaften, auf Reisen mitzuschleppen, es in einem eigenen Schlafraume unterzubringen, nicht zu sich ins Bett zu nehmen, immer aber für häufige Kindergesellschaft zu sorgen und es in die öffentliche Schule

zu schicken. — Am gefährdetsten sind einzige Kinder während einer Krankheit, namentlich wenn sie länger dauert, z. B. bei einer Pertussis. Die allzu weitgehende, stete Überwachung, die Absonderung von anderen Kindern, die vom Mitleid geleitete Verzärtelung macht oft ein bis dahin gesundes Kind neurotisch. Auch da hat die Prophylaxe einzugreifen. Und hier mag wohl die praktisch wichtigste Ergänzung meiner ersten Arbeit liegen, daß ich nach meinen Erfahrungen sagen kann, die Prophylaxe könne beim einzigen Kinde viel leisten. In meinem Bekanntenkreise ist das beklagenswerte „Einzige" selten geworden, hier sehe ich oft erfreuliche, gut aussehende, richtige Kinder; die schwereren Fälle sehe ich fast nur noch in meiner Sprechstunde. Das Verständnis und Vertrauen der Eltern vorausgesetzt, kann der in Erziehungsfragen unterrichtete Kinderarzt auf diesem Gebiete viel Unheil verhüten.

Schwerer natürlich ist die Aufgabe, bereits manifeste neurotische Erscheinungen aus der bunten Schar der von mir geschilderten und andere minder typische zum Schwinden zu bringen. Am bequemsten ist es, und so erlebt man die raschesten Erfolge, wenn man ein solches Kind in eine andere, gesunde, verständige Umgebung bringt. In einer passenden Kinderheilstätte etwa essen die appetitlosen Hypotrophiker alsbald mit erfreulicher Lust und sichtbarem Erfolg, die Ängstlichen werden zutraulich, die Schlaflosen wachen morgens erfrischt auf, sie nehmen an Gewicht zu, und die meisten Organsymptome schwinden bei zweckbewußter Nichtbeachtung spontan. Ähnlich schöne Erfolge kann man erzielen, wenn man das Kind in eine andere Familie mit mehreren Kindern und verständigen Erwachsenen verpflanzt, denen man klar machen kann, worauf es ankommt.

Meist aber ist dieser radikale Weg nicht gangbar, und es gilt, die krankhaften Erscheinungen in der bisherigen Umgebung zum Schwinden zu bringen. Auch dann kann man als Arzt der Lage Herr werden, aber nur, wenn man im Besitze des vollen Vertrauens der Umgebung ist, die psychologischen Zusammenhänge beherrschend durchschaut und neben dem notwendigen Verständnis auch die Ausdauer bei den bisherigen Verziehern findet, die allein den Erfolg verbürgt. Mit der größten Gewissenhaftigkeit also muß zuerst bei einem eßfaulen Hypotrophiker z. B. festgestellt werden, daß kein anderes Leiden vorliegt. Dann muß die Vorschrift dahin gehen, daß von heute, ja, von dieser Stunde an das einzige Kind in einem anderen Geiste erzogen werden müsse: es darf nicht mehr die Hauptperson sein, um die sich alles dreht, sondern eine gut gelittene Nebenperson. Die Zärtlichkeiten der Eltern dürfen keine bis zum Überdrusse genossene Alltäglichkeit, sondern eine nicht allzu seltene Freude sein, deren Wert das Kind schätzen lernen muß. Die Schlafräume sind zu trennen, Bettbesuche grundsätzlich verboten. Die Erwachsenen müssen klar überlegen, was sie wollen, das hat aber dann dem Kinde gegenüber unbedingt zu gelten. Erzieherische Meinungsverschiedenheiten dürfen nie vor dem Kinde ausgetragen werden, wie es denn überhaupt Zeuge und Gegenstand des Gesprächs zugleich nicht sein soll. Es muß möglichst viel mit

anderen Kindern verkehren, mag es auch anfangs Schwierigkeiten machen. An diese grundsätzlichen allgemeinen Weisungen knüpfen sich dann die besonderen zur Bekämpfung des vorhandenen neurotischen Syndroms. Im allgemeinen empfehle ich, wie ich schon früher erwähnte, die Verwendung „der zweckbewußten Nichtbeachtung".

Ich muß nun wohl die wichtigsten Symptomgruppen der Reihe nach durchgehen: Den psychischen Allgemeinerscheinungen muß mit gütiger Ruhe, aber unerbittlicher Unentwegtheit begegnet werden. Der Ängstlichkeit wird kein Zugeständnis gemacht; diesem Symptom gegenüber hat der Arzt die beste Gelegenheit, das von ihm gedachte Verfahren deutlich zu machen. Er läßt sich, nachdem er sich der stillen Beihilfe der Umgebung versichert hat, durch keinen noch so tobenden Protest abhalten, die Untersuchung mit eiserner Ruhe durchzuführen. Meist werden die Kinder von ihr rasch entwaffnet, und staunend sieht die Mutter, wie fügsam ihr sonst so störrisches Kind wird. Allen anderen Äußerungen der Ängstlichkeit gegenüber wird dieselbe Gleichgültigkeit beobachtet. Nur keine mit Zärtlichkeiten gewürzten Beruhigungen! Sie sind als willkommene Prämien nur ebensoviel Bestärkungen im krankhaften Verhalten. — Das gleiche Vorgehen ist den Störungen des Einschlafens und des Schlafes selbst gegenüber zu beobachten. Alle bisher vom Kinde geforderten Bedingungen, wie das erhellte Zimmer, das Handreichen oder gar Niederlegen der Mutter, die Gewohnheit, ins mütterliche Bett genommen zu werden, all das muß mit einem Schlage — der Arzt verbietet es in des Kindes Gegenwart — beseitigt werden. Durch kein Geschrei lasse man sich beirren, und der Erfolg bleibt nicht aus. — Der Launenhaftigkeit, dem Jähzorn, der Ungeselligkeit begegne man mit der größten Kühle! Je geringer der Eindruck ist, den das Kind mit seinem Treiben macht, desto eher verzichtet es darauf. — Die Eifersucht des lange Zeit einzigen Kindes gegen ein jüngeres Geschwister muß vom ersten Tage an klug entwaffnet werden; man ziehe es zur Aufsicht über das Kleine heran, zeige ihm seine Hilflosigkeit und „Dummheit" immer mit dem Hinweise auf seine eigene größere Reife. Das schmeichelt dem Selbstgefühle und entschädigt für den Verlust an Geltung, gibt dem Leben neuen Inhalt. Im übrigen vermeide man Ungleichheiten in der Beteilung mit Zärtlichkeiten nach Möglichkeit! — Der allzu raschen intellektuellen Entfaltung muß gewehrt, der Fragewut und Geschwätzigkeit in aller Ruhe mit der weiteren Weigerung, Rede zu stehen, zu geeigneter Zeit ein Riegel vorgeschoben werden.

Zu der Behandlung der geschilderten Dystrophie ist es vor allem wichtig, Einseitigkeiten in der Ernährung, besonders übertriebene Eiweißmast zu verbieten, für geregelten Schlaf, Ruhe und frische Luft zu sorgen; hie und da kann auch mit Eisen-Arsenbehandlung nachgeholfen werden. In Friedenszeiten leistete mir eine Schmierseifenkur (Tuberkulose war natürlich klinisch ausgeschlossen worden) öfters recht gute Dienste, und Zunahmen von 2 Kilogramm im Monat waren keine Seltenheit.

Etwas ausführlicher muß die Behandlung der Anorexie besprochen

werden: Sie wird sich verschieden gestalten, je nachdem, ob das Kind noch im Fütterungsalter steht oder schon selbständig ißt. In beiden Fällen ist das Ziel, den Kranken den Hunger als solchen empfinden zu lehren und zu der Erkenntnis zu führen, daß er nur sich zuliebe esse. Dem kleinen Kinde wird man also, wenn es bei der Mahlzeit anfängt, seine Schwierigkeiten zu machen, ohne Spur von Affekt, aber mit Nachdruck sagen: „Wenn ein Kind nicht brav ißt, nimmt man ihm das Essen weg," und dem Worte die Tat folgen lassen. Das erste Ergebnis ist natürlich frohe Überraschung, aber dieses Verfahren wird ohne Mitleid, aber auch ohne Tadel oder Lob, ohne Belohnung oder Strafe, beharrlich so oft wiederholt, bis das Erziehungswerk reift. Zur Unterstützuug, wohl auch zur Beruhigung der Erwachsenen gebe ich gerne 5 Minuten vor den Hauptmahlzeiten einen Kaffeelöffel einer 2proz. Lösung von Dialys. Gentian. lut. mit 0,05 g Saccharin versüßt, nach der Empfehlung Stirnimanns[23]). — Bei größeren eß- und kaufaulen Kindern verfahre man ähnlich, Es wird nichts mehr besonders gekocht oder zu Brei gepreßt, das Kind nimmt an der allgemeinen Mahlzeit teil. Wenn es mit der Bewältigung seiner Mahlzeit oder einzelner Gänge in einer nicht zu strenge bemessenen Zeit nicht fertig ist, wird abgetragen: „Es geht nicht an, daß alles auf dich wartet." So wird es freilich zunächst geschehen, daß der Kostverächter gerne des Zwanges ledig sein wird, wenn aber keine mitleidige Hand in der Zwischenzeit aushilft und die Festigkeit der Umgebung bei den nächsten Mahlzeiten nicht nachläßt, dann wird er bald des Hungergefühls gewahr werden und sich den geänderten Verhältnissen anpassen. Die wichtigste Voraussetzung ist die vollkommene Ruhe der Umgebung, nichts darf verraten, wieviel dieser an dem Essen des Kindes gelegen sei, und wie sehr man die Folgen seiner Nahrungsverweigerung fürchte. Zur Unterstützung kann man auch hier Dialys. Gentian. lut. oder die billigere Tinct. amara anwenden und mit einigen suggestiven Worten empfehlen.

Das habituelle Erbrechen lasse ich gerne, sowie es sich mit Würgen vorbereitet, mit einem Anschreien oder einem ähnlichen plötzlichen Eindrucke, z. B. einem Schlage auf den Tisch hemmen. Gelingt das nicht, so muß das Kind, wenn es schon reif genug dazu ist, selbst reinigen, was es bespieen hat, wenn es dazu noch zu klein ist, etwa $^1/_2$ Stunde die besudelte Kleidung behalten. Dieser Grundsatz, man müsse selbst die Folgen seines Verhaltens tragen, ist ja überhaupt einer der fruchtbarsten Erziehungsgedanken. Bei den Schulspeiern wird er also dahin ausgedeutet, daß das Kind (das muß mit der Lehrperson verabredet werden!) um so viel länger in der Schule bleiben müsse, als es wegen des Speiens zu spät kam, um das Versäumte nachzuholen. In all den bisher angeführten Fällen wird die Umgebung wie auf Verabredung herzlich, wenn das Kind sich für die Dauer überwunden hat, ohne jedoch noch auf jene Kinderfehler zurückzukommen oder gar salbungsvoll Belohnungen und Lehren zu verteilen.

Ein überaus dankbarer Gegenstand der Behandlung ist die Scheinobstipation der Einzigen. Wieder ist der Leitgedanke: Zweckbewußte

Nichtbeachtung! Das Kind, gewohnt, sich mit fremder Hilfe zu entleeren, wird zunächst versagen. Man lasse sich nicht irre machen, und am 3., 4., manchmal auch erst am 5. Tage kommt endlich der ersehnte Stuhl spontan. Um die Entstehung einer Fissur zu vermeiden — wir haben gehört, daß sich solche öfters einstellen — und um das Bangen der Umgebung zu verkürzen, unterschiebt man mit Vorteil eine Laxans. Ich lasse die kochende Suppe des Kindes über 10 Sennesblätter gießen und 10 Minuten ziehen; die Blätter werden dann entfernt, und das Kind ahnt nichts von dieser sanften Stuhlförderung. Ist das Eis einmal gebrochen, dann geht die Stuhlentleerung mit dem gewonnenen Vertrauen ins eigene Können weiterhin spontan vor sich. Die Zahl der Blätter verringere man täglich um eines; bei zwei Blättern hört die Behandlung auf. — Das Gegenstück, die allzu häufige Stuhlentleerung, wird vom Arzte einfach kategorisch verboten; das genügt fast immer. Entleert das Kind den Stuhl in die Kleider, so wird es in diesem Zustande für etwa $^1/_2$ Stunde in einem Raume allein gelassen, um es fühlen zu lassen, wie gesellschaftsunfähig es geworden sei.

Der Pollakisurie hilft zweckmäßige Übung meist rasch ab. Ich verbiete in Gegenwart des Kindes, anfangs etwa öfters als alle halbe Stunden eine Harnentleerung zu gestatten. Jeden zweiten Tag steigert man dieses Intervall um eine Viertelstunde, bis man bei zwei Stunden angelangt ist. Dieses Ergebnis genügt, um für die Zukunft die Norm vorzubereiten. — Eine schwerere Aufgabe ist die Beseitigung der Enuresis, um so schwerer, je älter das Kind ist. Ich glaube indes, daß jede eindrucksvolle Suggestivtherapie in der Mehrzahl der Fälle zum Erfolge führt. Ich bediene mich gewöhnlich der Massage nach Thure-Brandt, ohne ihr Spezifizität zuzuschreiben; sie dient mir nur als Vehikel der Suggestion. Und da spielt die Persönlichkeit des Arztes, die Individualisierung eine so große Rolle, daß sich allgemeine Regeln nicht aufstellen lassen.

Das „Wegbleiben", der Seufzerkrampf, das früh-infantile Stottern und ähnliche neurotische Erscheinungen der Atmungsorgane sind fast immer leicht zu heilen, wenn man sie der Beachtung der Erwachsenen entrückt. Beim Wegbleiben gebe ich gewöhnlich die Weisung, das Kind zuerst mit einem nassen, kalten Tuche im Gesichte und auf der entblößten Brust zu schlagen und dann unbewegt liegen zu lassen. Wenn es keinen Eindruck mehr auf die Umgebung macht, läßt es die Anfälle. — Das Stottern soll weder mit Spott, noch mit Belehrung oder überflüssigen Übungen verfolgt werden. Wenn es niemand beachtet, schwindet es fast immer allmählich von selbst und für immer.

Den subjektiven und objektiven Erschwerungen des Verlaufes interkurrenter Krankheiten Einziger begegnet man am besten mit zwei Mitteln: grundsätzlich genauester Krankenuntersuchung und ruhigem, bestimmten Auftreten. Letzten Endes darf der Arzt niemals vergessen, daß ihn sein Beruf zum Erzieher über die Menschen gesetzt hat; dieser Aufgabe darf er sich nicht entziehen, und er wird in seinem Kreise mehr gelten und leisten, als er mit Gelehrsamkeit allein jemals vermöchte.

III. Herz und Krieg.

Von

F. Külbs-Köln.

Literaturverzeichnis.

1. Adolf, F., Zur Beurteilung der Kriegsverwendungsfähigkeit unserer Herzkranken. Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 43. Feldärztl. Beilage.
2. Levy, Magnus, Über leichte Herzveränderungen bei Kriegsteilnehmern. Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 2.
3. His, Ermüdungsherzen im Felde. Med. Klin. 1915. Nr. 11.
4. Romberg, Beobachtungen über Herz- und Gefäßkrankheiten während der Kriegszeit. Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 20.
5. Merkel, Über Herzstörungen im Kriege. Ebenda 1915. Nr. 20. Feldärztl. Beilage.
6. Rohmer, Über die Wirkung der Typhusinfektion auf das Herz bei unseren Feldtruppen. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 30.
7. Moritz. Über klinische Zeichen beginnender Herzschwäche. Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 1.
8. Fischer, Herzbefunde bei Verwundeten. Ebenda 1915. Nr. 4.
9. Vollmer, Zur Beurteilung von Herzschwäche an der Front. Ebenda 1915. Nr. 24.
10. Mirtl, Beitrag zum Kapitel Herzbefunde bei Verwundeten und krank vom Felddienste Heimkehrenden. Ebenda 1915. Nr. 11.
11. Brasch, Herzneurose mit Hauthyperästhesien. Ebenda 1915. Nr. 20.
12. Gerhardt, D., Über Herzstörungen im Kriege. Kriegsärztlicher Abend in Lille. Ebenda 1915. Nr. 9.
13. Aschenheim, Störungen der Herztätigkeit. Ebenda 1915. Nr. 20.
14. Fürbringer, Zur Würdigung der Herzstörungen bei Kriegsteilnehmern. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 31.
15. Caro, Bedeutung und Verbreitung der Thyreose im Heere. Ebenda 1915. Nr. 34.
16. Treupel, Über systolische funktionelle Herzgeräusche. Ebenda 1915. Nr. 51.
17. Maase und Zondek, Herzbefunde bei Kriegsteilnehmern. Ebenda 1915. Nr. 13.
18. Dietlen, Zur Frage der akuten Herzerweiterung bei Kriegsteilnehmern. Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 7.
19. Ehret, Zur Kenntnis der Herzschädigung bei Kriegsteilnehmern. Ebenda 1915 Nr. 20.
20. Münter, Über Herzveränderungen bei Soldaten. Med. Klin. 1915. Nr. 10.
21. Schmidt, Über Herzbeschwerden bei Kriegsteilnehmern und über konstitutionelle Gesichtspunkte bei der Beurteilung derselben. Ebenda 1915. Nr. 16.
22. Müller, Ottfried, Rigide Arterien, Tropfenherz und Kriegsdienst. Ebenda 1915. Nr. 50.

23. Selig, A., Das Herz unter dem Einfluß der Kriegsstrapazen. Prager med. Wochenschr. 1915. Nr. 16.
24. Ehret, Zur Kenntnis der akzidentellen Herzgeräusche bei Kriegsteilnehmern. Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 40.
25. Schlesinger, Eug., Die Herzkrankheiten und Herzstörungen der Soldaten im Felde. Ebenda 1915. Nr. 42. Feldärztl. Beilage.
26. Wenckebach, Über Herkonstatierung im Kriege. Med. Klin. 1916. Nr. 18.
27. Kongreßbericht des Kongresses für innere Medezin in Warschau 1916.
28. Fleckseder, Über akzidentelle Geräusche am Herzen. Med. Klin. 1916. Nr. 42.
29. Curschmann: Zur Diagnose nervöser, insbesondere thyreogener Herzbeschwerden Heeresangehöriger mittels der Adrenalin-Augenprobe und der Lymphocytenauszählung. Ebenda 1916. Nr. 10.
30. Strauß, H., Aorta angusta und Kriegsdienst. Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 16.
31. Kaufmann, R., und P. Krocal, Über Laufen und Stiegenlaufen als Prüfung der Leistungsfähigkeit des Herzens. Med. Klin. 1916. Nr. 24.
32. Kaminer und Zondek, Herzbeutelveränderung nach Lungenschüssen. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 22.
33. Mönckeberg, Zur Frage der Arteriosklerose im militärdienstpflichtigen Alter. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankheiten 1916.
34. Tar, Kriegsherz. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 23.
35. Treupel, Die Beurteilung des Herzens und seiner Störungen zu Kriegszwecken. Ebenda 1917. Nr. 22.
36. Nowaezynski, Röntgenologische Herzuntersuchungen. Przegl. Lekarski. Nr. 1. Referat in Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 12.
37. Kraus, F., Über sogenannte ideopathische Herzhypertrophie. Vereinsberichte der vereinigten ärztl. Gesellschaft in Berlin. 18. Juli 1917. Ebenda 1917. Nr. 32.
38. Hift, R., and L. Brühl, Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 24 u. 25.
39. Gergely, Über Typhusherz. Ebenda 1917. Nr. 22.
40. Neumann, S., Erfahrungen über die Kriegsdienstverwendbarkeit der Soldaten mit Herzaffektion. Ebenda 1917. Nr. 20 u. 21.
41. Staub, H., Über das kleine Herz. Feldärztl. Auflg. zur Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 44.
42. Plehn, Zur Kenntnis des nervösen Kriegsherzens. Ebenda 1917. Nr. 52.
43. Bruns, Die Herzen und Herzkrankheiten unserer Soldaten. Vereinsberichte Göttingen. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 41.
44. Hoffmann, F. A., Kordatonie und Herzneurasthenie. Ebenda 1917. Nr. 48.
45. Jagic, Akzidentelle Herzgeräusche. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 15.
46. Thorspecken, Über Herzklappenfehler und Kriegsdienst. Sitzungsbericht. Ebenda 1917. Nr. 1.
47. Rominger, Röntgendiagnostik der Herzklappenfehler. Vereinsberichte. Ebenda 1917. Nr. 1.
48. Geigel, Nervöses Herz und Herzneurose. Ebenda 1917. Feldärztl. Beilage. Nr. 1.
49. — Die Kriegsverwendbarkeit der Herzkranken. Ebenda 1917. Feldärztl. Beilage. Nr. 2.
50. Chvostek, Über Kropfherz. Ebenda 1917.
51. Dibbelt, Die Beeinflussung des Herzgewichts durch die körperliche Arbeit. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 1.
52. Kraus, F., Über konstitutionelle Schwäche des Herzens. Ebenda 1917. Nr. 37.
53. Hamburger, F., Über die Sklerose der Armarterien. Wiener klin. Wochenschr. 1918. Nr. 7.
54. Hess, L., Zur Kenntnis der Bradykardie. Ebenda 1918. Nr. 3 u. 7.
55. Geigel, Das kleine Herz. Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 24.

Friedensliteratur.

56. Hofmann, A., Gibt es eine akute, schnell vorübergehende Erweiterung des normalen Herzens? 20. Kongr. f. inn. Med. 1902.
57. de la Camp, Experimentelle Studien über die akute Herzdilatation. Zeitschr. f. klin. Med. 51. 1907.
58. Külbs, Zur Pathologie des Blutdrucks. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 84. 1905.
59. — — Ebenda. 89. 1907.
60. Schieffer, Über Herzvergrößerung infolge Radfahrens. Ebenda. 89. 1907.
61. Külbs und Brustmann, Untersuchungen an Sportsleuten. Zeitschr. f. klin. Med. 1913. Nr. 77. Hier ältere Literatur.
62. Krehl, Erkrankungen des Herzmuskels. Leipzig-Wien 1913.
63. Stoerk und Horak, Zur Klinik des Lymphatismus. Berlin 1913.
64. Leon: Die klinische Diagnose der engen Aorta. Dissert. Berlin 1914.
65. Landé, Über die Palpabilität der Arterien. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 116. 1914.
66. Külbs, Erkrankungen der Zirkulationsorgane. Aus d. Handb. d. inn. Med. 1914.

Es war von vornherein wahrscheinlich, daß die Literatur über das obige Thema einen großen Umfang annehmen und wahrscheinlich, daß unsere Friedensvorstellung über die Leistungsfähigkeit des Herzens sich erheblich erweitern und ändern würde. Die Anforderungen, die der Krieg an den jungen, besonders auch an den älteren Soldaten gestellt hat, sind sicherlich enorm viel größer als diejenigen, die im Frieden, sei es durch die Berufsarbeit, sei es durch den Sport, auf das Herz einwirkten. Unsere praktischen Kenntnisse über die Einwirkung körperlicher Arbeit auf das Herz waren zum großen Teil aus äußeren Gründen gering. Der Krieg hat diese Frage stark in den Vordergrund geschoben. Die Einrichtung von Spezialstationen hat den Vorteil gehabt, daß die an einem großen einheitlichen Material gewonnenen persönlichen Erfahrungen rasch gesammelt und verwertet werden konnten. Das Spezialisieren mag im allgemeinen große Nachteile haben, in diesem Falle hat es sicherlich dazu beigetragen, daß die körperliche Konstitution auch bei den Herzerkrankungen mehr berücksichtigt wurde. Die Folgen der konstitutionellen Richtung, die allerdings schon im letzten Friedensjahrzehnt einsetzte, werden sicherlich gute sein. Man wird in Zukunft ebenso wie bei anderen Organerkrankungen, bei der Lunge, beim Nervensystem, beim Magendarmkanal, so auch beim Herzen das Kapitel Herz und Konstitution in breiter Ausführung in jedem größeren Lehrbuch finden. Was das bedeuten wird, läßt sich vorläufig nur annähernd sagen, aber es ist zu erwarten, daß diese Richtung praktisch von außerordentlichem Nutzen sein wird, sowohl in der Zivilpraxis z. B. bei der Beurteilung der Berufstauglichkeit, wie in der Militärpraxis, in erster Linie bei der Beurteilung der militärischen Tauglichkeit überhaupt, dann aber auch bei der Unterbringung des zu Untersuchenden unter die Spezialwaffen.

Wie aus der Literaturzusammenstellung hervorgeht, ist die Zahl der einschlägigen Mitteilungen eine große. Meine persönlichen, bisher nicht veröffentlichten Erfahrungen stammen sowohl aus dem Felde wie aus Baden und aus dem Rheinlande. Das Material, das ich in Baden auf

Beobachtungsstationen und bei Musterungen sah, war in mancher Beziehung ein sehr viel anderes als das des Rheinlandes. Die schwierigen konstitutionellen Probleme, die in diesem Material liegen, habe ich zwar angedeutet, aber nicht ausführlich behandelt, weil sie mir noch nicht spruchreif zu sein schienen.

Die Disposition, nach der ich das vorliegende vielseitige Thema besprechen möchte, ist folgende:

I. Angewandte Untersuchungsmethoden,
Pulsfrequenz — Pulsrhythmus — Blutdruck — Perkussion und Auskultation — Inspektion — Röntgen — Funktionsprüfung,
II. Organische Herzerkrankungen,
III. Organische Gefäßerkrankungen,
IV. Funktionelle Herzerkrankungen,
V. Therapie,
VI. Zusammenfassung.

Unter funktionelle Herzerkrankungen habe ich das Kapitel Herz und Konstitution mit eingefügt, desgleichen die thyreotoxischen Herzstörungen. Ich hatte bei der großen Untersuchungsreihe erwartet, größere Erfahrungen über Herz und Sport sammeln und anführen zu können, muß aber gestehen, daß trotz regelmäßiger Nachfrage nur ein verschwindend geringer Teil unserer Soldaten Sport getrieben hatten.

I. Angewandte Untersuchungsmethoden.

Neuerungen in den Untersuchungsmethoden hat der Krieg nicht gebracht. Die alten Untersuchungsmethoden sind wohl überall angewandt worden und haben kaum eine Einschränkung oder Erweiterung erfahren. Allerdings ist zur Unterstützung der Perkussion das Röntgenverfahren sehr viel benutzt worden. Das Elektrokardiogramm wird in der Literatur nur selten erwähnt, die neuesten Methoden zur Bestimmung des Schlagvolumens und zur Messung der Energie der Pulswelle sind nicht angewandt worden.

1. Pulsfrequenz.

Von den tastbaren Veränderungen am Puls wird die Frequenz in erster Linie immer unser Interesse beanspruchen. Schon um die Funktionsprüfung durchzuführen ist es wichtig, den Ruhepuls zu kennen. Daß dieser unter der Einwirkung körperlicher Anstrengungen, Genußmittel, psychischer Momente in die Höhe schnellt oder stark wechselt, ist eine bekannte Tatsache. Außerordentlich verwunderlich ist es, daß die Erhöhung der Frequenz nach großen Marschleistungen (Gepäckmärschen) in noch immerhin mäßigen Grenzen bleibt.

Es ist verständlich, daß diese hohe Frequenz längere Zeit anhalten kann, wenn die oben erwähnten Momente dauernd auf den Organismus einwirken. Daher spielte in den ersten Kriegsmonaten (s. bei Leo[13]) die erhöhte Pulsfrequenz eine größere Rolle als später. Fürbringer[14]) möchte neben den Genußmitteln und der körperlichen Überanstrengung

die psychische Depression und die Unterernährung anschuldigen. Er betont die Labilität der Herztätigkeit besonders der Neurotiker und macht darauf aufmerksam, daß auch nach geringen körperlichen Anstrengungen die Anfangsfrequenz auf das Doppelte zu steigen pflegte.

Auch O. Müller[22]), Wenckebach[26]), E. Meyer[26]), Kaufmann[31]) führen die hohe Frequenz an. Aschenheim[13]) beobachtete die mit einer großen Labilität des Herzens einhergehende Tachykardie besonders bei grazilen, schlank gebauten Soldaten, mit nervösem Gesichtsausdruck, mit einer Lordose der Lendenwirbelsäule und Schwellung des lymphatischen Apparates, Vergrößerung der Schilddrüse und Symptomen von Hypo-Genitalismus. Aschenheim glaubt, daß das Gefäßsystem dieser Soldaten erlahmt, weil eine Neurose des autogenen sympathischen Nervengeflechts im wesentlichen den Erscheinungen zugrunde liegt. Daß die Frequenz in der Rekonvaleszenz nach Infektionskrankheiten erhöht, oft aber auch auffällig verlangsamt sein kann, ist eine Friedenserfahrung. In der vorliegenden Literatur wird von Rohmer[6]) ausführlich der Einfluß des Typhus auf das Herz und besonders auch auf das Verhalten der Pulsfrequenz bewertet. Moritz[7]) macht auf eine interessante Tatsache aufmerksam. Er hat durch Klewitz eine akustische Methode ausbilden lassen, um die Herzfrequenz beim Schlafenden zu bestimmen. Mit dieser Methode hat sich gezeigt, daß Herzbeschleunigungen nervöser Natur im Schlafe abklingen, während solche, die auf Herzschwäche beruhen, sich nicht oder nicht so stark vermindern. In differentialdiagnostisch schwierigen Fällen könnte diese Methode von besonderer Bedeutung sein.

Meine Erfahrungen gehen dahin, daß die Frequenz in der Ruhe sich im allgemeinen um 80 bewegte. Die Zahl lag höher, d. h. um 100 bei den Neurotikern mit einem kleinen Herzen, sie war am höchsten, d. h. um 100 bis 120 bei den thyreotoxischen Herzstörungen (s. u.)

Daß unter der Einwirkung besonderer psychischer Momente, z. B. bei einer Musterung, die Frequenz bei den Neurotikern höher war als bei den herzgesunden Leuten mit einer äußeren Verletzung, dürfte nicht weiter verwundern. Unterschiede von 20 und mehr wird man hier immer finden und entsprechend in Rechnung stellen. Als Mittelzahl möchte ich aber, bei denen die nähere Untersuchung ein labiles Herz ergab, eine Frequenz von 90 annehmen. Ich habe bei vielen Musterungen mich bemüht, die Unterschiede festzustellen zwischen Ruhepuls (d. h. Pulsfrequenz nach einer mehrere Minuten dauernden Horizontallage), Puls im Stehen, nach 10 Kniebeugen, Puls nach Treppensteigen, nach einem Gepäckmarsch usw. und möchte meine über tausend Einzelerfahrungen im folgenden kurz anführen. Der Unterschied zwischen dem Puls unmittelbar nach dem Eintritt des Mannes in das Zimmer und einige Minuten später bei Horizontallage betrug ebenso wie der Unterschied zwischen dem Ruhepuls in Horizontallage und dem Puls unmittelbar nach dem Aufstehen im Mittel 15 Schläge. Die Abweichungen von dieser Mittelzahl schwankten unerheblich, nur bei den Myokarderkrankungen, bei der Myodegeneratio cordis war die Frequenz im Stehen

oft geringer als der Ruhepuls in Horizontallage. Betrug die Frequenz im Stehen 72, 76, 80, so zählte man Ruhepuls 80, 84, 88, offenbar bedingt durch die beim Stehen ausfallenden frustranen Contractionen. Der Unterschied zwischen dem Puls im Stehen und dem nach 10 Kniebeugen betrug im Mittel 20, die geringste Differenz zeigten hier die Leute mit kleinen Herzen und einem schweren Beruf und die Leute mit einer physiologischen Hypertrophie des Herzens nach links (Berufs-Arbeitshypertrophie). Auch bei den Fällen von Myodegeneratio cordis war diese Differenz gering und lag im Mittel um 12 Schläge. Hat man einen Ruhepuls von 80 und läßt man den Soldaten innerhalb einer Minute 2 Stockwerke steigen, d. h. ca. 60 Stufen, so steigt die Frequenz in der Regel auf 120 bis 140, die Anfangszahl ist wieder erreicht in 3 Minuten. Abweichungen von dieser Norm sah ich bei allen organischen Herzmuskelerkrankungen, bei dekompensierten Klappenfehlern, besonders aber auch bei thyreotoxischer Tachykardie (s. unten). Es ist mir aufgefallen, daß gerade bei den thyreotoxischen Tachykardien das Emporschnellen der Frequenz ein sehr großes war, d. h. Werte von 150 bis 180 erreicht wurden, daß die Anfangszahl gewöhnlich erst nach 5 bis 10 Minuten eingeholt wurde. Hat man eine Ruhepulsfrequenz von 80, so kann man damit rechnen, daß nach einem zweistündigen Übungsmarsch im Normalschritt ohne Gepäck die Frequenz steigt auf Werte von 100 bis 120 Schläge und daß innerhalb von 30 Minuten die Ausgangsfrequenz erreicht wird. Bei einem Übungsmarsch mit 50 Pfund Gepäck 1 Stunde lang (4 bis 5 km) steigt die Frequenz im Mittel von 80 auf 120 bis 130 und fällt innerhalb von 35 bis 40 Minuten auf den Ausgangswert. Auch hier wurden die Normalwerte hauptsächlich überschritten bei Leuten mit thyreotoxischen Symptomen, bisweilen auch bei den kleinen untersetzten schwächlichen Leuten mit einem Tropfenherzen. Relativ gut vertrugen die Übungsmärsche die Leute mit der physiologischen Hypertrophie, allerdings zeigten sich hier bei den über 35 jährigen in der Anpassungsphase oft reichlich Extrasystolen mit oder ohne subjektive Beschwerden. Sehr verschieden war die Wirkung der Funktionsprüfung, besonders des Übungsmarsches auf die Frequenz bei den mit Hypertonie einhergehenden Nephritiden; hier sah ich sehr oft eine außergewöhnlich gute Anpassungsfähigkeit des Herzens auch ohne eine akute Reaktion der erkrankten Niere bei Leuten, bei denen man nach dem bisherigen Krankheitsverlauf, nach dem Blutdruck und nach der Herzhypertrophie eine schlechte Anpassung hätte erwarten sollen.

Selten werden in der Literatur erwähnt die Bradykardien. Külbs und Brustmann[61]) sahen diese bei den auf Dauerleistungen eingestellten Sportsleuten häufig. Ich möchte nach meinen Friedenserfahrungen an Sportsleuten auch annehmen, daß nach den großen Märschen im Anfang des Krieges viel häufiger Bradykardien beobachtet wären, wenn der Reiz der Genußmittel, insbesondere des Kaffees, gefehlt hätte. Man muß hier berücksichtigen, daß die Sportsleute abstinent leben und daß ein großer Teil unserer Soldaten an Bohnenkaffee

nicht gewöhnt war. E. Meyer[26]) führt die hochgradigen Bradykardien mit 30 bis 40 Pulsen und subnormalen Blutdruckwerten bei stark Erschöpften zu Beginn des Krieges an. L. Heß[54]) sah besonders im Gebirgskrieg häufig Bradykardien und bespricht ausführlich die Entstehung dieser Reizbildungs- und Contractilitätsstörung. Niedrige Pulsfrequenzen, d. h. Werte von 60 und darunter, sah ich gelegentlich, insbesondere bei Leuten mit übermittelgroßem Herzen (vgl. Arbeitshypertrophie), bei gut kompensierten Herzklappenfehlern und in mehreren Fällen von Myxödem.

2. Rhythmus und Rhythmusstörungen.

Aus vielen Angaben in der Kriegsliteratur — meine Beobachtungen decken sich damit — geht hervor, daß auch unwesentliche Rhythmusstörungen nicht selten als Zeichen organischer Erkrankung bewertet wurden. Jede Rhythmusstörung sollte nur als ein Symptom angesehen wurden, das seinen Wert im Verhältnis zur Herzgröße und Anpassungsfähigkeit des Pulses erhält. Wenckebach[26]) betont die Häufigkeit der respiratorischen Arhythmie. Über die Extrasystolen sagt er, daß man die Extrasystoliker, bei denen bei sonst gesundem Herzen die Extrasystolen bei körperlicher Arbeit verschwinden, ruhig ins Feld schicken kann; daß Extrasystolen, die gehäuft bei körperlicher Anstrengung auftreten, eine Kontraindikation gegen schwerere körperliche Arbeit bilden. Den Reizleitungsstörungen, die in der Rekonvaleszenz nach schweren Krankheiten auftreten, mißt Wenckebach prognostisch keine besondere Bedeutung bei, solange sie vorübergehend sind; bei dauernden Reizleitungsstörungen, insbesondere beim Herzblock, ist nach Wenckebach eine sehr mangelhafte Leitungsfähigkeit des Herzens mit Sicherheit zu erwarten. Dafür, daß die Arhythmia perpet. nicht immer mit einem leistungsunfähigen Herzen einhergeht, führt Wenckebach folgendes Beispiel an: Er sah einen 50 jährigen ungarischen Freiwilligen, der neben einem kompensierten Mitralfehler an Vorhofsflimmern litt und trotzdem 4 Monate Dienst in der Schwarmlinie gut ausgehalten hatte. Wenckebach macht darauf aufmerksam, daß im mittleren Alter diese Arhythmia perpet. häufig vorkommt. Romberg[4]) weist hin auf die Häufigkeit der Rhythmusstörungen bei Luetikern. Er fand hier namentlich anhaltende Pulsstörungen und anfallsweise Tachykardie bei einem Alter zwischen 32 und 46 Jahren und auffälligerweise in diesen Fällen stets eine negative Wassermann-Reaktion. Romberg sah Extrasystolie oder perpet. Arhythmie bei der Arteriosklerose selten. Eine interessante Beobachtung, die als Kombination von funktionellen nervösen und sklerotischen Symptomen gedeutet wird, erwähnt Romberg an derselben Stelle. Er sah einen 51 jährigen Offizier mit starken subjektiven Herzbeschwerden, hochgradigster Extrasystolie und Neurasthenie. Das Zwerchfell war hochgedrängt, die Leber nicht tastbar. Im Orthodiagramm sah man eine beträchtliche, nicht allein durch die Hochdrängung des Herzens erklärbare Herzerweiterung. Unter einer entsprechenden Behandlung wurde die Herzdämpfung normal, die Extra-

systolie schwand und nur das Geräusch am Herzen wies hin auf die chronische Arteriosklerose, aber offenbar geringfügige Lokalerkrankung. Respiratorische Arhythmie sah ich ebenso wie Wenckebach außerordentlich häufig. Am häufigsten kam sie vor in Verbindung mit thyreotoxischen Symptomen, dann bei den Leuten mit ausgesprochenem paralytischen Thorax und Tropfenherzen. Gehäufte Exstrasystolen und Reizleitungsstörungen waren selten, aber doch immerhin in ca. 3 bis 5 Proz. der mit Herzbeschwerden sich vorstellenden Leute zu finden. Bei weitem am häufigsten beobachtete ich gehäufte Extrasystolen bei Soldaten mit einem übermittelgroßen Herzen (s. S. 75). Das mittlere Lebensalter betrug 37 Jahre, die Funktionsprüfung bei diesen Leuten ergab ungefähr in der Hälfte der Fälle und zwar vorwiegend bei denjenigen, die noch nicht im Felde gewesen waren, ein schlechtes Resultat; der Blutdruck war in diesen Fällen stets erhöht, im Mittel auf 140 mm Hg.

Sporadische Extrasystolen hatte ich nach den Friedenserfahrungen sehr viel mehr erwartet, sie fanden sich gelegentlich in allen Gruppen, häufiger bei kleinen schwächlichen Leuten mit paralytischem Thorax und kleinem Herzen, die einen starken Zigarettenmißbrauch zugaben. Ich halte es für möglich, daß die sporadischen Extrasystolen seltener mir zu Gesicht kamen, weil die Patienten mit labilen Herzen unter der psychischen Erregung der Untersuchung oder Musterung leichter mit einer Tachykardie antworteten und unter dieser Tachykardie, die in der Ruhe vorhandenen, oft in der Krankengeschichte erwähnten Extrasystolen verschwanden.

Die Arhythmia perpet., von der Wenckebach angibt, daß sie im mittleren Lebensalter häufig vorkomme, sah ich selten und zwar hauptsächlich bei über 40 Jahre alten Offizieren und Soldaten, die im übrigen Symptome einer Myodegeneratio cordis boten. In der Anamnese dieser Leute war in der Regel eine anstrengende Berufstätigkeit oder ein übermäßiger Mißbrauch von Genußmitteln oder eine starke Fettsucht vor dem Kriege zu finden. Reizleitungsunterbrechungen sah ich nie.

3. Blutdruck.

Auf die Wichtigkeit der Blutdruckmessung wird von verschiedenen Seiten aufmerksam gemacht. Moritz[7]) bespricht die klinische Bedeutung des erhöhten Blutdruckes, die darin liege, daß entsprechend vorsichtige Maßregeln zur Vermeidung weiterer Blutdruckerhöhungen getroffen werden müssten. Er betont die Wichtigkeit der Blutdruckerhöhung, insbesondere bei bestehender Herzschwäche, das Zusammentreffen von dreiteiligem Galopprhythmus des Herzens mit starker Blutdruckerhöhung bei dem vorwiegend nachts auftretenden Kardialasthma. Romberg[4]) macht aufmerksam auf die Blutdruckwerte von 130 bis 140 mm Hg bei der in seinem Material häufigen Arteriosklerose, auf die ausgesprochene Hypertonie der mit einer Stenose der Nierengefäße Erkrankten. Auf die Notwendigkeit der Blutdruckmessung weist weiter Vollmer[9]) hin, der bei älteren Jahrgängen außer einer fühlbaren Radial-Sklerose

und einer Akzentuation des 2. Aortentones Werte bis zu 200 mm Hg fand. Bei der juvenilen Sklerose, die Ottfried Müller[22]) als Teilerscheinung einer allgemeinen konstitutionellen Minderwertigkeit ansieht, und der er eine längere Besprechung widmet, sah Müller Blutdruckwerte von 130 bis 135 mm Hg. Subnormale Werte sah E. Meyer[26]) zugleich mit den oben angezogenen Bradykardien bei stark Erschöpften, Fürbringer (Werte von 90 herab zu 70 mg Hg) bei funktionellen Herzstörungen. Ebenso wie bei den Pulsfrequenzen möchte ich beim Blutdruck betonen, daß der Musterungsdruck durchweg höher lag als der Normalwert. Der Unterschied betrug 10 bis 20 mm Hg. Diese Tatsache korrespondiert mit der von Hensen u. a. beobachteten, daß der Blutdruck bei Neuaufgenommenen im Krankenhause am 1. Tage ca. 10 cm höher liegt als an den nächstfolgenden Tagen. Akute Schwankungen im Druck, d. h. ein Absinken nach kurzer Ruhe, sah ich besonders bei schwächlichen, leicht erregbaren Leuten oder häufiger bei thyreotoxischen Allgemeinstörungen. Sehr hohe Werte (über 180) deuteten von vornherein auf Schrumpfniere hin, eine Vermutung, die durch die weitere Beobachtung stets bestätigt wurde, obgleich bei der ersten Untersuchung im Urin kein Eiweiß und keine Formelemente nachweisbar waren. Diese hohen Werte waren immer konstante. Werte um 160 mm Hg sah ich nicht sehr häufig, und zwar bei über 35 jährigen Leuten, bei denen sich objektiv eine leichtere oder mittlere Rigidität der peripheren Gefäße nachweisen ließ. Hohe Anfangswerte von ca. 160 mm Hg, die nach einigen Tagen stationärer Behandlung auf die Norm oder die obere Grenze der Normalzahl abfielen, sah ich mitunter, z. B. unter 500 stationär beobachteten Herzfällen 46 mal. Da die Messungen auf verschiedenen Stationen von verschiedenen Assistenten ausgeführt wurden, schließe ich Versuchsfehler völlig aus und identiziere diese Fälle mit den von mir 1905 beschriebenen akut ablaufenden angiogenen Blutdrucksteigerungen. Psychische Momente oder Genußmittel dürften diese Drucksteigerungen bedingt haben. Es handelte sich stets um Leute über 35 Jahre und stets um solche, bei denen eine leichte Rigidität des peripheren Gefäßsystems objektiv nachweisbar war. Diese Labilität des Blutdrucks korrespondierte in allen Fällen mit einer außergewöhnlich starken Druckerhöhung nach größeren körperlichen Anstrengungen (Gepäckmärschen) und war für die militärische Beurteilung daher wichtig. Subnormale Werte, d. h. um oder unter 100 mm Hg, fand ich im allgemeinen sehr selten und nur bei operierter Struma und bei Leuten mit schwächlicher Konstitution und kleinem Herzen.

Die höchsten und stets konstanten Blutdruckwerte bestanden bei Schrumpfniere. Die Mittelzahl betrug 200 mm Hg. Werte von 230 bis 240 waren keine Seltenheit. Es mag hier erwähnt werden (s. auch unter Röntgen), daß bei 10 Fällen (die Gesamtzahl betrug 80) die Herzsilhouette untermittelgroß war, daß bei 30 es sich um ein mittelgroßes Herz handelte, daß bei 60 ein übermittelgroßer, nach links nennenswert verbreiterter Herzschatten röntgenologisch nachgewiesen

werden konnte. Einige dieser Leute hatten eine längere Felddienstzeit hinter sich mit zum Teil recht erheblichen Leistungen. Dies war um so auffälliger, als das mittlere Lebensalter dieser Patienten 41 Jahre betrug. Trotzdem schien es nicht erlaubt, selbst die mit guter Leistungsfähigkeit (die, wie unten betont, auch eine gute Herzfunktion beim Übungsmarsche ergaben), als k. v. zu bezeichnen.

4. Perkussion und Auskultation.

Wie schon oben angedeutet, hat sich besonders jetzt im Kriege gezeigt, wie außergewöhnlich wertvoll zur Unterstützung der Perkussion das Röntgen sein kann. Wenn es auch in den meisten Fällen bei genügender Sorgfalt gelingt, die Herzgröße perkussorisch festzulegen, so ist es doch bisweilen, besonders bei fetten Leuten und beim starren Thorax, außerordentlich schwierig, ohne Orthodiagramm einen genügenden Überblick über die Herzgröße und damit über die militärische Bewertung zu erhalten. Auch in den Fällen, in denen ein stark hebender Spitzenstoß ein größeres oder großes Herz vermuten läßt, kann das Röntgenverfahren von ausschlaggebender Bedeutung sein. Wie wichtig für den Begriff und für die militärische Beurteilung des Tropfenherzens das Röntgen gewesen, soll unten auseinandergesetzt werden.

In der Auskultation hat der Krieg für die organisch bedingten Herzgeräusche nichts Neues gebracht. Die akzidentellen Geräusche nehmen aber in der Kriegsliteratur einen breiten Raum ein. Die Zahlenangaben über akzidentelle Geräusche sind außerordentlich verschieden, von einigen Seiten wurden diese Geräusche in einem prozentual erheblichen Umfange beobachtet. So berichtet Fischer[8]), daß er bei 231 Patienten ohne Herzbeschwerden 51 mal, also in 39 Proz der Fälle, akzidentelle Geräusche hörte. Obwohl Fischer nicht allein über systolische, sondern auch systolische und diastolische Geräusche berichtet und obwohl er die Symptome auf die Anstrengungen zurückführt und als vorübergehende Schwäche des Herzmuskels deutet, ist es doch wohl berechtigt, diese Geräusche den akzidentellen unterzuordnen. Auch D. Gerhardt[12]), Wenckebach[26]), Fleckseder[28]), Ehret[24]) erwähnen die Häufigkeit akzidenteller Geräusche. Ehret sah unter 280 chirurgischen Kranken pneumokardiale Geräusche 21 mal. Auf die diagnostischen Schwierigkeiten geht Wenckebach ein, der die Inkonstanz dieser Geräusche betont und die Tatsache, daß neben dem Geräusch der erste Ton zu hören ist; Fleckseder, der auf die durch Hochdrängung des Zwerchfelles und Querstellung des Herzens entstehenden Hochstandsgeräusche aufmerksam macht, schließlich Treupel[16]), der den Charakter der funktionellen Geräusche und die Hypothesen über die Entstehung dieser Geräusche näher auseinandersetzt.

Ich habe sowohl im Felde wie in der Heimat, sowohl bei chirurgischen Kranken wie bei inneren akzidentelle Geräusche nicht häufig gehört, jedenfalls nicht häufiger als in Friedenszeiten. Schwierigkeiten in der Beurteilung machten diese Geräusche selten. Allerdings gebe ich zu, daß es gelegentlich bei einem gut mittelgroßen, arbeitshyper-

trophischen Herzen nicht leicht war, mit Sicherheit den Charakter der Geräusche darzutun.

5. Inspektion.

Daß man der Inspektion in der Medizin mehr Bedeutung schenkt, ist eine Folge der konstitutionellen Richtung und sehr erfreulich. Der paralytische und der emphysematöse Thorax, der Habitus asthenicus, thymico-lymphaticus, der Hypogenitalismus sind heute bekanntere konstitutionelle Begriffe. Hier ist der Allgemeineindruck militärisch von größerer Bedeutung als der Organbefund. Die körperliche Konstitution ist aber im wesentlichen die Richtlinie bei den nervösen Herzkrankheiten. Ausführlich ist diese Frage daher bei den funktionellen Herzerkrankungen abgehandelt.

Es wäre wünschenswert, wenn die obigen Begriffe in der Folgezeit immer mehr bekannt würden. Diagnostisch und prognostisch werden wir sie nur mit Vorteil verwenden.

6. Röntgen.

Die größte Unterstützung hat die militärische Beurteilung Herzkranker sicherlich durch die Röntgendiagnostik erfahren. Das Tropfenherz, das einen außerordentlich breiten Raum in der Kriegsliteratur einnimmt, das Infanterieherz, das ohne die Röntgentechnik kaum zu diagnostizieren wäre, dann die Herzklappenfehler, deren Prognose und militärische Beurteilung in vielen Fällen wesentlich von der Größe abhängig ist: alles dieses sind Tatsachen, die die Wichtigkeit des Röntgenverfahrens zur Genüge beweisen. Dazu kommen noch in selteneren Fällen die mit anderen Hilfsmitteln kaum zu diagnostizierende breite und enge Aorta, die lokalen Verwachsungen nach Pleuritiden und Lungenschüssen, die mit einem Emphysen sich kombinierenden Herzbeschwerden usw.

Auf einige wichtige Einzelheiten der röntgenologischen Herzfigur macht Wenckebach[26]) aufmerksam. Er weist besonders hin auf die Ausbildung der Spitze, dann auf die Herztaille, d. h. auf den Winkel zwischen Mittelschatten und l. Ventrikel; dieser Winkel sei stark ausgebildet beim Aortenherzen, verstrichen bei hängenden Herzen, von Pulmonalis und l. Vorhof ausgefüllt beim Mitralherzen. Wenckebach betont, daß es kaum möglich ist, eine normale Herzform und normale Masse festzulegen, daß man bei herzgesunden Leuten ganz abenteuerliche Herzformen finden kann, daß eine nicht unbedeutende Hypertrophie des linken Ventrikels keine Seltenheit ist. Wenckebach sagt zusammenfassend: „Wir dürfen also aus der einfachen Vergrößerung der Herzfigur, wenn sie nicht ganz übermäßig ist, nur dann auf einen pathologischen Zustand schließen, wenn auch andere unzweifelhafte Merkmale eines solchen Zustandes vorhanden sind." Wenckebach spricht die Herzdiagonale von 12 bis 13 cm als das Normalmaß an. Wie weit die wohl allgemein gebräuchlichen Dietlenschen Normalzahlen Anerkennung gefunden haben oder nicht, ist unten erwähnt.

Nach meiner Erfahrung liegen die Mittelwerte ungefähr $^1/_2$ bis 1 cm niedriger als die Dietlenschen Mittelzahlen. Die röntgenologisch interessanten Einzelheiten des Tropfenherzens und des Infanterieherzens sind unten angezogen. Erwähnt soll an dieser Stelle (s. S. 69) besonders werden, daß Staub[40]) 4 Typen im Röntgenbilde unterscheidet, und zwar: 1. ein Herz mit normalen Bogenausladungen, das sich von dem normalen Herzen nur durch die Größe des Transversaldurchmessers unterscheidet; 2. ein normal konfiguriertes Herz mit schmalem Gefäßband; 3. ein Herz mit ausgesprochenem linken Mittelbogen, der Bogen, den Kraus[51]) als das Stigma eines konstitutionellen schwachen Tropfenherzens ansieht, und 4. ein Tropfenherz, dessen rechter und linker Rand fast parallel verlaufen, das median gestellt und das Zwerchfell kaum berührt. Auf eine Tatsache, die ich bestätigen kann, macht O. Müller[22]) aufmerksam, nämlich darauf, daß bei der Röntgendurchleuchtung der Schatten des Tropfenherzens heller erscheint als der des normalen. Rominger[47]) zieht an die röntgenologisch charakteristischen Befunde der Herzklappenfehler und den praktisch wichtigen, stets charakteristischen Herzhöhendurchmesser. Dieser ist nach Rominger relativ groß beim Mitralherzen, relativ klein beim Aortenherzen.

Für die Aortenerkrankungen ist das diagnostisch wichtigste Hilfsmittel ohne Frage die Röntgendurchleuchtung. Während wir aber bei der Beurteilung der Herzgröße einen guten und im allgemeinen zuverlässigen Anhaltpunkt durch die in cm ausmeßbaren Herzmaße haben, ist es bei der Beurteilung der Aortensilhouette erheblich viel schwieriger, hier die Breite in cm auszumessen und von einer von Alter, Körpergröße usw. abhängigen Normalzahl auszugehen. Bei der Durchleuchtung ist es auch bei guter Röhre und guter Blende nicht immer möglich, die Aorta so abzugrenzen, daß man ihre Breite und Länge in cm festlegen kann, aber auch bei der Fernaufnahme macht das Ausmessen des Aortenbandes sehr häufig Schwierigkeiten. Abgesehen von diesem technischen Hindernis sind die wechselnde anatomische Lage und die anscheinend beim Gesunden sehr stark wechselnde Länge der Aorta nicht geeignet, ein Normalmaß zahlenmäßig auszudrücken. Stoerk[63]) hat in Parallele gesetzt die orthodiagraphische Aortenbreite und die Körperlänge, der Aortenquotient = Körperlänge in cm : Aortenbreite in cm soll beim normalen Menschen etwa 50 bis 70, bei enger Aorta etwa 70 bis 100 und mehr betragen. Eben genannte Schwierigkeiten sind in der Friedensliteratur u. a. bei Stoerk[63]) ausführlich besprochen. Auf die abnorme Enge und auf die abnorme Dilatation der Aorta gehen verschiedene Beobachter ein. Ausführlich macht auf die enge Aorta aufmerksam H. Strauß[80]). Nach Strauß ist die enge Aorta keine abnorm seltene Krankheit, eine Erkrankung, an die man denken muß, wenn schon lange Herzklopfen besteht, wenn bei mittleren oder nur mäßigen Anstrengungen das Herz versagt, wenn, wie Ortner hervorgehoben, die Pulsation im Jugulum fehlt und gleichzeitig eine Hypertrophie des linken Ventrikels nachweisbar ist. Die Dilatation der Aorta und zwar die luetisch bedingte, die schon einige Jahre nach

der Infektion in Erscheinung trat, erwähnt Mirtl[10]). Eine zylindrische Erweiterung der Aorta, wie bei syphilitischer Aortitis, führt Plehn[42]) an.

Mit der Zunahme unserer röntgenologischen Herzkenntnisse hat man auch eingesehen, daß für die Beurteilung der Herzsilhouette Zwerchfellstand und Zwerchfellverschieblichkeit wichtig sind. Daß diese Faktoren bei dem Tropfenherzen von Bedeutung sind, wird unten gesagt unter Anführung der Erfahrungen von Kraus und Wenckebach; außer diesen betonen die Zwerchfellverschieblichkeit Romberg[4]) und Caro[15]).

Herz und Lunge stehen in ihrer Leistungsfähigkeit bekanntlich in einem bestimmten Wechselverhältnis. Bei ausgesprochenem Emphysem ist auch die Leistungsfähigkeit des Herzens stets herabgesetzt. Die Emphysem-Diagnose macht aber oft große Schwierigkeiten, besonders der Perkussionsbefund kann hier trügen (Mirtl[10]), hier ist zur Unterstützung der Diagnose die Durchleuchtung, die Feststellung der geringen Zwerchfellverschieblichkeit, der Verknöcherung der Rippenknorpel wichtig. Auch die nach Lungenschüssen (Kaminer und Zondeck[32]), bei Pleuraverwachsungen (R. Schmidt[21]), auftretenden Herzbeschwerden sind nur mit Hilfe der Röntgenstrahlen zu diagnostizieren. Meine röntgenologischen Erfahrungen, die sich über mehr als 2000 Herzfälle erstrecken und die — ich erlaube mir das zu betonen — alle Jahrgänge umfassen, da ich auch bei Musterungen sämtliche Herzpatienten durchleuchtet habe, sind folgende: Es scheint mir nicht notwendig zu sein, bei den regulären Herzerkrankungen eine Fernaufnahme zu machen; ich begnüge mich im allgemeinen mit einer Ferndurchleuchtung und Skizze oder mit einem Orthodiagramm. Untermittelgroße Herzen sah ich häufig. Wenn ich die mehr als 1 cm unter den Dietlenschen Mittelzahlen liegenden Maße als kleine Herzen bezeichne, so sah ich diese in 30 Proz. sämtlicher Fälle. Tropfenherzen in dem Sinne des Typus 4 von Staub habe ich nicht gesehen. Verbreiterung der Herzsilhouette, die ca. 1 cm und mehr über den Dietlenschen Normalzahlen lagen, ohne Geräusche am Herzen, beobachtete ich in 8 Proz. meiner Fälle (s. u.). Die Klappenfehler gaben alle charakteristische Bilder, so wie es Rominger besonders betont. Ich möchte aber hervorheben, daß in einem Teil der klinisch und in Röntgenform unzweifelhaften Klappenfehler die Herzsilhouette nicht breiter war, als Dietlen in seiner Normalzahl angibt. Hier hatte sich offenbar eine stärkere Hypertrophie nicht ausgebildet, obwohl alle diese Fälle längere Zeit felddienstfähig gewesen waren. Die enge Aorta in dem Sinne von Stoerk, H. Strauß sah ich selten, dagegen häufiger eine meßbare und auffällige Verbreiterung der Aorta und besonders des Aortenbogens bei älteren 40- bis 45jährigen herzgesunden Soldaten, die sämtlich auch andere Symptome einer allgemeinen Arteriosklerose, die zum Teil einen emphysematösen Thorax hatten. Wenn bei der Funktionsprüfung herzgesunde Leute mit einer starken Dyspnoe reagierten, so konnte ich oft im Röntgenbilde ein flaches und mäßig verschiebliches Zwerch-

fell feststellen, oft in der Röntgenplatte eine Verknöcherung der Rippenknorpel, besonders der oberen Rippen.

Ebenfalls wichtig dürfte die Durchleuchtung sein sowohl bei den Thyreotoxikosen wie bei den Strumen. Ungefähr $^1/_4$ der Soldaten mit thyreotoxischem Symptomenkomplex konnte, wie unten erwähnt, auf Grund der Funktionsprüfung und der bisherigen Leistungsfähigkeit als k. v. bezeichnet werden. In allen diesen Fällen war die Herzsilhouette nach Größe und Form normal, bei denjenigen Leuten aber, bei denen die Funktionsprüfung ein schlechtes Resultat ergab, sah man entweder eine relativ kleine oder häufiger eine an der oberen Grenze der Norm bzw. übermittelgroße Herzsilhouette.

Auch bei der militärischen Beurteilung der Strumen war für mich die Durchleuchtung prognostisch wichtig; die Verdrängung der Trachea ließ sich nicht immer sehen und tasten, wohl aber im Röntgenbilde nachweisen. Es schien mir in diesen Fällen angebracht, den Grad der Dienstfähigkeit herabzusetzen. In einigen Fällen gelang es mir, bei der Röntgendurchleuchtung substernale Strumen nachzuweisen und damit die Beschwerden der Leute zu erklären.

7. Funktionsprüfung.

Die Mechanik des Kreislaufs ist in den letzten Jahren experimentell durch die Beobachtungen am isolierten Herzen sehr gefördert worden. Diese Beobachtungen haben aber auf unsere klinischen Untersuchungsmethoden keinen ausschlaggebenden Einfluß gehabt. Die Methoden, die zur Bestimmung des Schlagvolumens und zur Messung der Energie der Pulswelle usw. ausgearbeitet sind, haben sich klinisch noch nicht durchsetzen können infolge äußerer Gründe. Wir sind daher vorläufig darauf angewiesen, wenn wir überhaupt Funktionsprüfung machen wollen, die Reaktion des Herzens nach einer dosierten Arbeit zu bestimmen. Daß man hier mit einfachen Mitteln nicht auskommen würde, war von vornherein anzunehmen, denn die Reaktion auf Kniebeugen, Stuhlsteigen, Treppensteigen usw. muß auch bei demselben Individuum sehr verschieden ausfallen, da sie zu sehr abhängig sind von vielen äußeren Momenten, insbesondere von dem Grade der Intensität, mit dem die Übungen ausgeführt werden; aber auch von manchen anderen Faktoren, u. a. von der sehr großen Differenz zwischen dem Minimum und Optimum der psychischen und körperlichen Arbeitsbereitschaft. Die Breite der Basis wird man immer finden, wenn man mit mehreren Methoden nebeneinander arbeitet, so wie es praktisch auf dem Kasernenhof oder bei der Felddienstübung möglich ist. Ein Zusammengehen von Ausbildungsoffizier und Truppenarzt ist daher im allgemeinen das Ideal, und eine Untersuchung der Mannschaften nach den verschiedensten Dienstleistungen wird dem Truppenarzt ein vollständig ausreichender Maßstab sein für die Leistungsfähigkeit des Gesamtorganismus und insbesondere des Zirkulationsapparates. Praktisch stößt dieses auf Schwierigkeiten zumal bei den Grenzfällen. Hier habe ich das Untersuchungsergebnis, d. h. das Verhalten von Herz, Puls und Blutdruck.

unter Umständen auch die Kontrolle des Herzens vor dem Röntgenschirm nach mehreren körperlichen Übungen nebeneinander, d. h. nach Stuhlsteigen, Treppensteigen, Übungsmarsch mit Gepäck, Kniebeugen mit Gewehr usw. für zweckmäßig gehalten und durchweg Werte gefunden, die mit den Beobachtungen bei der Truppe korrespondierten. Besonders die Anpassungsfähigkeit des Pulses und des Blutdruckes sind zu berücksichtigen. Nicht zu unterschätzen ist aber der Allgemeineindruck, die Gesichtsfarbe, Blässe oder Cyanose, der mehr lokale oder allgemeine Schweißausbruch, und die Reaktion des Atmungsapparates, die Art der Atmung, weniger die Zahl der Atemzüge sind hier Anhaltspunkte. Es ist fast unmöglich, dieses in einer Regel zusammenzufassen.

II. Organische Herzerkrankungen.

Der Klappenfehler spielt in der Kriegsliteratur eine außerordentlich geringe Rolle. Romberg[4]) erwähnt, daß er nur einige Klappenfehler sah. Wenckebach[26]) sah unter 400 Herzfällen 36, d. h. 8 Proz. Klappenfehler. Ich sah insgesamt unter 2000 ca. 100, d. h. 5 Proz. Klappenfehler; in 40 Proz. der Fälle handelte es sich um Mitralinsuffizienzen, in 40 Proz. um Aorteninsuffizienzen, im übrigen waren es kombinierte Herzfehler, im wesentlichen Mitralinsuffizienzen und Mitralstenosen, Aorten- und Mitralinsuffizienzen. Das mittlere Alter dieser Leute betrug 30 Jahre. 20 Proz. der Klappenfehler waren längere Monate im Felde gewesen und hatten den Felddienst ohne Schwierigkeiten vertragen. An diesem Prozentsatz beteiligten sich ungefähr zur Hälfte die Mitral- und Aorteninsuffizienzen. Am längsten im Felde waren eine Aorteninsuffizienz mit 26 Monaten und eine zweite Aorteninsuffizienz mit 15 Monaten. Eine Mitralstenose mit einem ausgesprochenen Vorhofbogen im Röntgenbilde und einer nicht geringen Verbreiterung der Herzsilhouette nach rechts war 15 Monate ohne Beschwerden im Felde gewesen. In der Hauptsache hatten sich die Klappenfehler nach einem Gelenkrheumatismus entwickelt; im Durchschnitt lag die Infektion 10 Jahre vor dem Kriege zurück. Bei der Aorteninsuffizienz ist allerdings zu berücksichtigen, daß in sämtlichen Fällen syphilitische Veränderungen der Klappen ausgeschlossen werden konnten. Die Aortitis syphilitica mit Aorteninsuffizienz sah ich nur bei drei älteren Leuten, die kurz vorher eingestellt waren.

Die militärische Beurteilung der Klappenfehler sollte Ätiologie, Zeit des Entstehens, berufliche Ausbildung, Herzgröße und als ausschlaggebenden Faktor die Anpassung auf verschiedene körperliche Anstrengungen berücksichtigen. Nur diejenigen Klappenfehler, die nicht mit einer übermäßigen Herzsilhouette im Röntgenbilde einhergingen und die sich auf verschiedene Anstrengungen sehr gut anpaßten, habe ich als k. v. beurteilt.

Akute Entzündungen des Endokards scheinen eine besondere Bedeutung im Kriege nicht bekommen zu haben. Akute Gelenkrheumatismen mit gleichzeitiger Endokarditis sind mir gelegentlich, wenn auch

relativ selten begegnet. Eine Endocarditis lenta habe ich nicht gesehen. Aus dem Rahmen des Alltäglichen fällt eine, sich an eine frische Lues mit schweren Allgemeinerscheinungen anschließende und zum Tode führende Myokarditis, die man nach dem klinischen und anatomischen Symptomenkomplex als luetische Myokarditis auffassen mußte. Erwähnenswerte Perikarderkrankungen sah ich nie.

Nur in einigen Fällen konnte ich eine Myodegeneratio cordis feststellen und immer nur bei Leuten, bei denen besondere dienstliche Veranlassungen nicht vorgelegen hatten und bei denen man annehmen konnte, daß die Entwicklung der Erkrankung eine gleichmäßig fortschreitende, unabhängig von der militärischen Dienstzeit war.

Arteriosklerose und juvenile Sklerose.

Die Symptomatologie der Arteriosklerose ist eine so vielseitige, daß es unmöglich ist, sie in kurzen Worten wiederzugeben. Auch dann, wenn man nach den subjektiven Beschwerden eine Arteriosklerose mit großer Wahrscheinlichkeit voraussetzen kann, können die objektiven Unterlagen gering sein, anderseits kann eine ausgesprochene Rigidität und Schlängelung der peripheren Gefäße vorhanden sein, ohne daß der Patient in seiner allgemeinen Leistungsfähigkeit beeinträchtigt ist und ohne daß er subjektive Beschwerden empfindet.

Die Symptome der lokalen Sklerose einzelner Gefäßgebiete (der Hirn-, Coronargefäße, Pulmonal- peripheren und Darmgefäße) sind sehr verschieden. Als wichtiges objektives Zeichen einer peripheren Sklerose wird heutzutage der Blutdruck angesehen, aber selbst bei ausgedehnter Sklerose können die Blutdruckwerte normal, oder nur unwesentlich erhöht sein. In den meisten Fällen darf man allerdings mit einer Blutdruckerhöhung von 130 bis 160 mm Hg rechnen. Diese Tatsachen muß man berücksichtigen, wenn man die in der Kriegsliteratur niedergelegten, oft widersprechenden Angaben über die Arteriosklerose verstehen will.

Es war an sich wahrscheinlich, daß die Arteriosklerose in diesem längerdauernden Kriege zunehmen würde, denn wir betrachten wohl mit Recht die degenerativen Veränderungen als einen Ausdruck der Abnutzung. Die Zunahme der Arteriosklerose im Kriege wird von Wenckebach[26]), Ehret[19]), Hamburger[53]), Mönckeberg[33]), Treupel[35]) u. a. zugegeben. Wenckebach fand ungemein häufig die Zeichen einer zentralen Sklerose, besonders bei den älteren Soldaten und glaubt, daß der Krieg mit seinen Strapazen, häufig schlechte Ernährung, der große Kaffee- und Tabakgenuß ungünstig auf die großen Gefäße einwirken muß. Ehret[19]) spricht von einer Kriegsarteriosklerose und Leistungssklerose, bei der er in der Regel einen normalen Blutdruck, aber einen verlängerten, verbreiterten und verdichteten Aortenschatten fand. Die Herzsilhouette war normal. — Mönckeberg[33]) hat die anatomischen Veränderungen an der Aorta und an den Coronargefäßen verfolgt und bei Soldaten zwischen dem 20. und 43. Lebensjahr, also in der Blüte des Lebens stehenden Männern, unabhängig von

dem Beruf, arteriosklerotische Veränderungen oft in großer Ausdehnung nachgewiesen.

F. Hamburger[53]) untersuchte 540 Soldaten, die teils wegen Krankheit, teils wegen Verwundung im Feldlazarett waren und fand vor dem 30. Lebensjahr sehr selten eine Schlängelung der Radialis, jenseits des 30. Lebensjahres häufig eine echte Arteriosklerose der Armgefäße. Die größte Zunahme der Arteriosklerose fand Hamburger; für die Zeit vom 46. bis 50. Lebensjahr eine Zunahme von 25 auf 36 Proz. Hamburger macht auf die Pulssichtbarkeit in der Ellenbogenbeuge aufmerksam und spricht dieses Symptom als ein Frühsymptom an für echte Arteriosklerose. betont aber, daß man bei der Bewertung der Arterienrigidität sehr vorsichtig sein muß. Ausführlicher weist hin auf die Häufigkeit sowohl der zentralen wie der peripheren Arteriosklerose Romberg[4]). Er fand in fast $^2/_5$ dieser Fälle die Herzstörungen kombiniert mit Gefäßerkrankung und in der Mehrzahl dieser Fälle Arteriosklerose. Die Patienten standen zwischen dem 36. und 64. Lebensjahr. Objektiv ergab sich nur selten ein erhöhter Blutdruck, dagegen durchweg eine Verbreiterung der Herzdämpfung nach links und ein systolisches Geräusch über der Spitze. Das Geräusch deutet Romberg als Ausdruck der sklerotischen Klappenerkrankung. Muskuläre Insuffizienz war selten. In einem kleinen Teil der Fälle war die Aorta im Röntgenbilde erweitert; über der Aorta ein systolisches Geräusch und ein akzentuierter zweiter Ton zu hören. Die peripheren Gefäße waren meist verdickt.

Ausgesprochene rigide periphere Gefäße mit einem Blutdruck von 130 bis 160 und den unten näher angeführten Herz- und Gefäßsymptomen sah ich unter den 2000 Fällen 140 mal. Das Alter dieser Leute lag über 37 Jahre. Dem Berufe nach handelte es sich vorwiegend um Maurer, Gastwirte, Bierbrauer, Weinbauern, Küfer, dann um Landwirte und Arbeiter aus schweren Berufen. In der Hälfte der Fälle war der Ruhepuls erhöht. d. h. um 90, in einem Drittel der Fälle bestanden sporadische Extrasystolen. Die Herzgröße im Röntgenbilde war normal in 65 Proz., untermittelgroß in 10 Proz. und übermittelgroß, d. h. ca. 1 cm breiter als die Dietlensche Normalzahl, in 25 Proz. Der Aortenschatten war verbreitert und verdichtet insgesamt in 50 Proz. Ein systolisches Geräusch über der Spitze ließ sich nachweisen in 15 Proz. der Fälle. Je ein Drittel der Leute gaben stärkeren Alkohol- oder Tabakmißbrauch zu. In ungefähr 25 Proz. bestand eine stärkere Adipositas. Mehr als die Hälfte der Leute gab an, schon längere Zeit vor dem Kriege Herzbeschwerden gehabt zu haben. Ein Drittel war im Felde gewesen und hatte eine längere Felddienstfähigkeit mit größeren Leistungen hinter sich. 20 Proz dieser Gruppe konnten nach dem Allgemeineindruck und insbesondere auch nach den Ergebnissen der Funktionsprüfung (des Übungsmarsches als k. v. bezeichnet werden.

Es ist wohl berechtigt von der Arteriosklerose abzutrennen die juvenile Sklerose, auf die Romberg[4]) zuerst aufmerksam gemacht hat, d. h. die bei jungen Leuten zwischen 15 und 25 Jahren vorkommende Hypoplasie des Gefäßsystems, mit einem an der oberen Grenze

des Normalen liegenden Blutdruck und mit subjektiven Herzbeschwerden. Fischer und Schlayer haben diese Hypoplasie anatomisch untersucht und keine oder nur geringe Intimaveränderungen gefunden. Sie nahmen an, daß die Dickwandigkeit der peripheren Gefäße auf funktionellen, anatomisch zunächst nicht greifbaren Veränderungen der Media beruhe, so daß ein bestimmter Tonus der Muskulatur vorliege.

Wolkow stellte dann eine Hypertrophie der Muskulatur und des elastischen Gewebes fest, machte auf die enge Aorta und ein kleines hypoplastisches Herz besonders aufmerksam.

Thayer und Fabyan fanden ebenfalls eine Zunahme des elastischen Gewebes. L. Landé[65]) hat mit einer besonderen Methode versucht, die tastbaren Wandverdickungen anatomisch zu kontrollieren, aber nur sehr lockere Beziehungen zwischen dem Tastbefund und dem anatomischen Zustand feststellen können, jedenfalls bei den meisten dickwandig sich anfühlenden Arterien eine Hypertrophie der Media anatomisch nicht nachweisen können.

In der Kriegsliteratur ziehen diese juvenile Sklerose Romberg[4]), O. Müller[22]) und Ehret[19]) an. Romberg begegnete der juvenilen Arteriosklerose nur selten und zwar kombiniert mit einem kleinen Herzen und leicht erhöhtem Blutdruck. Romberg hält juvenile Arteriosklerosen nicht für militäruntauglich und betont die gute Leistungsfähigkeit dieser Leute unabhängig von der Röntgenform. O. Müller macht darauf aufmerksam, daß die juvenile Arteriosklerose und das Tropfenherz Teilerscheinungen einer allgemeinen konstitutionellen Minderwertigkeit sind und daß es richtiger wäre, diese Minderwertigkeit des Herzens und der Gefäße nicht in den Vordergrund zu stellen. Ehret glaubt, das nach seiner Erfahrung häufige Auftreten juveniler Arteriosklerose bei Kriegsteilnehmern mit den ungewöhnlichen Einflüssen des Feldzuges erklären zu können und möchte zu den ursächlichen Faktoren neben den körperlichen Strapazen den Tabakmißbrauch gerechnet wissen. Er spricht ausdrücklich von einer Kriegs- oder Überlastungssklerose.

Nach meinem Erfahrungen gehören die dickwandigen peripheren Gefäße bei jugendlichen Personen wohl zu den Seltenheiten. Ich habe die in ihrem Zirkulationssystem konstitutionell Minderwertigen eine Zeitlang genau durchuntersucht und alle tastbaren peripheren Gefäße, insbesondere die Brachialis und die Dorsalis pedis berücksichtigt, aber doch nur relativ selten diese juvenile Sklerose Rombergs gefunden.

Die Mesaortitis syphilitica wurde in den letzten Friedensjahren vom Kliniker und Anatom eingehend genug berücksichtigt. Im allgemeinen nahm man an, daß diese syphilitische Erkrankung sich hauptsächlich in der zentralen Aorta und hier besonders im aufsteigenden Teil lokalisiert. Es gehörte aber schon zu unseren Friedenserfahrungen, daß auch an den mittleren und kleineren Gefäßen, insbesondere an den Verzweigungen der Extremitätengefäße sich charakteristische Mediaveränderungen auslösen können. Analog den von Heubner schon 1874 beschriebenen spezifischen Veränderungen der

Hirngefäße kann sich der anatomische Prozeß in den Extremitätengefäßen oder Darmgefäßen entwickeln. Ich finde in der Kriegsliteratur nur einmal auf die Gefäßsyphilis hingewiesen: Mirtl[10]) sagt, daß er eine Reihe von Aortendilatationen syphilitischen Ursprungs gesehen habe, die zweifellos erst durch die Strapazen in dem Maße auftraten, daß sie Beschwerden auslösten. Leider begnügt sich der Verfasser mit diesem kurzen Hinweis. Eine eingehendere Schilderung der klinischen Symptome unter Berücksichtigung von Infektion, vorherigen spezifischen Erscheinungen, Leistungsfähigkeit usw. wäre sehr wünschenswert gewesen.

Wenn unsere kasuistische Literatur darüber gering ist, so ist das sehr leicht erklärlich dadurch, daß die Extremitätensyphilis nur sehr selten lokale oder Allgemeinerscheinungen macht und daß die in dem zentralen Gefäßsystem vorhandene Syphilis so häufig durch eine Arteriosklerose verdeckt und dann der Fall als nicht interessant genug nicht weiter verfolgt wird. Durch die anatomischen Untersuchungen von Döhle, Benda u. a. wissen wir ferner, daß die spezifische Arteriitis sich frühestens ca. $1^1/_4$ bis $1^1/_2$ Jahr nach der Infektion entwickelt.

Es wäre theoretisch sehr wohl denkbar, daß bei der gleichzeitigen Einwirkung der vielen anderen, das periphere Gefäßsystem treffenden Noxen in diesem Kriege die Syphilis der mittleren und kleineren Gefäße in zahlreicheren Fällen beobachtet werden könnte. Aber bisher liegen anatomische Erfahruugen darüber nicht vor. Jedenfalls wäre für die Klinik der Gefäßsyphilis außerordentlich wünschenswert, wenn die Anatomen soweit als möglich das mittlere Gefäßsystem gegebenenfalls berücksichtigten.

Bei den Musterungen ist mir die außergewöhnlich große Zahl von Varicen auch bei jüngeren Leuten aufgefallen. Ein Teil dieser mußte als kr. u. bezeichnet werden. Nur ein geringer Prozentsatz konnte als g. v., höchstens als k. v., fahrende Truppe verwendet werden. Eine gute Prophylaxe und eine sachgemäße Behandlung der entstehenden Varicen scheint mir im militärischen und volkswirtschaftlichen Interesse von großer Bedeutung zu sein.

Einen Zusammenhang zwischen nervösen oder organischen Herzkrankheiten und Varicen konnte ich nicht feststellen.

Neurosis cordis.

Bei allen Arbeiten über Neurosis cordis besteht offenbar das Bestreben, die große Gruppe derjenigen Symptome, die dem klinischen Begriff der Neurosis cordis unterzuordnen sind, in Unterabteilungen zu trennen, um dadurch bessere Anhaltspunkte für die Prognose und besonders für die militärärztliche Beurteilung zu finden. Es ist oben bereits erwähnt, daß die Prüfung der Leistungsfähigkeit für die Beurteilung sehr viele Schwierigkeiten macht, daß die Funktionsprüfung die Diagnose nicht, oder nur sehr wenig unterstützt. Daß die Diagnose Neurosis cordis, oder die Diagnose Herzbeschwerden bei Neurasthenie sich im wesentlichen auf einen Symptomenkomplex, selten oder nie

auf organische Veränderungen stützt, ist selbstverständlich. Ebenso selbstverständlich ist, daß die Bezeichnung „nervöses Herzklopfen“ kein einheitlich ätiologisches Krankheitsbild deckt, sondern nur ein Symptom sein soll (Ehret). Die diagnostischen und prognostischen Schwierigkeiten haben offenbar dazu geführt, daß Geigel[48]) z. B. eine Unterscheidung macht zwischen 1. Cor nervosum d. h. erhöhte Reizbarkeit des Herzens mit akzidentellen Geräuschen und 2. Herzneurose d. h. beim Nervengesunden auftretende Herzbeschwerden. Adolf[1]) gruppiert unter dem Begriff Herzneurose zwei Unterabteilungen und zwar a) diejenigen, bei denen die Herzneurose und einzelne vasomotorischen Erscheinungen im Vordergrunde stehen und b) diejenigen, bei denen ausgesprochene Neurasthenie mit einer Reihe objektiver Allgemeinsymptome und einer leichten Reizbarkeit des Herzens sich vereinigt. Es ist sicherlich nicht leicht, eine gute Definition der Herzneurose zu geben und in diese Definition alle diejenigen Kombinationen zusammenzufassen, die vorkommen. Im Handbuch der inneren Medizin von Mohr-Stähelin hat Külbs bei der Herzneurose unterschieden: 1. die Herzneurose im eigentlichen Sinne, 2. kardiale Form der Neurasthenie, 3. die Herzneurose als Teilerscheinung organischer Erkrankungen, 4. die toxisch bedingte Herzneurose. Bei dieser Einteilung werden in dem einen Fall nur die Symptomatologie, in dem anderen die Ätiologie, in dem 3. die Kombination mit anderen Erkrankungen als Gesichtspunkte für die Unterabteilungen gewählt. Es ist berechtigt, dies zu kritisieren, andererseits ist es notwendig, den vielseitigen und im einzelnen oft nicht scharf definierbaren Begriff so eng zu fassen wie möglich, dadurch aber entsteht der Zwang, nach verschiedenen nicht vergleichbaren Gesichtspunkten Gruppen zu bilden. Wichtig scheint mir das in den vielen Arbeiten über Neurosis cordis angezogene ätiologische Moment. Auf der einen Seite wird hervorgehoben die körperliche Überanstrengung, besonders bei an körperliche Leistungen nicht gewöhnten Leuten (Gerhardt)[12]), auf der anderen Seite der Einfluß von Genußgiften, insbesondere von Tabak (Perutz, Romberg[4]), Plehn)[42]). Daß die psychische Komponente eine große Rolle spielt, daß gelegentlich Magenstörungen, oder auf andere Nachbarorgane zu beziehende Sensationen am Herzen lokalisiert und empfunden werden (Plehn) darf nicht Wunder nehmen. R. Schmidt[21]) möchte rechnen mit dem Mißbrauch kardialer Pharmarka, wie Digitalis u. dgl. Es wird schwer sein, das in dem einen oder anderen Fall mit Sicherheit zu beweisen. Auch ich weiß, daß Digitalis, Strophanthus, Coffein versucht worden sind, aber ich halte es auch für wahrscheinlich, daß das außergewöhnlich selten vorkommt.

Sicher ist, daß in den allermeisten Fällen mehrere ätiologische Faktoren nebeneinander Geltung haben. Wenckebach[26]) zieht an:

1. allgemeine Konstitutionsfehler,
2. körperliche Ungeübtheit,
3. psychische Einflüsse,
4. (offenbar in dem Sinne der Autosuggestion, Ref.)

die unrichtige Diagnose eines Herzfehlers.

Je mehr wir uns mit dem Konstitutionsproblem beschäftigen, desto sicherer dürfte der Zusammenhang von Herzbeschwerden und Konstitutionsfehlern werden. Kraus hat, wie oben bereits erwähnt, die von ihm zuerst und mit allem Nachdruck verfochtene konstitutionelle Schwäche des Herzens ontogenetisch zu stützen versucht und sagt, daß funktionelle Momente und zwar aufrechte Körperhaltung, Atemmechanik „die für das konstitutionell schwache Herz charakteristische Thoraxform vorbereiten und vollenden". Auch Wenckebach[26]) (über die Meinungsverschiedenheit zwischen Kraus und Wenckebach s. unten) führt allgemeine Konstitutionsfehler als ätiologisch wichtig an und die Tatsache, daß er die erworbene Neurasthenie unter seinen Herzkranken nicht gesehen habe. Gerhardt[12]) betont den Zusammenhang mit dem Habitus asthenicus und die Wichtigkeit gerade dieses Zusammenhanges für die militärärztliche Beurteilung. Daß bei den Herzneurosen die militärärztliche Beurteilung ausschließlich von der allgemeinen Konstitution abhängt, will auch S. Neumann[40]) sagen. Brasch[11]) macht darauf aufmerksam, daß ein Teil seiner Herzneurotiker schmalbrüstig, daß bei einem anderen Teil in der Familienanamnese Tuberkulose vorhanden war.

Aus meinen Erfahrungen möchte ich sagen, daß das kleine Herz oder Tropfenherz häufig, zum mindesten in der Hälfte der Fälle mit einem paralytischen Thorax oder mit einem Habitus asthenicus kombiniert war. Daß neben diesen konstitutionellen Faktoren außerordentlich häufig Genußmittel eine Rolle spielten, ging auch aus meinem Material mit Sicherheit hervor, daß die körperliche Ungeübtheit obenangestellt werden mußte, konnte ich in ungefähr $^1/_3$ aller derjenigen Fälle sagen, die mit subjektiven Herzbeschwerden und mit einem kleinen Herzen zur Beobachtung kamen.

Zur Unterstützung der Diagnose und für die militärische Beurteilung kann die Funktionsprüfung wichtig sein (Wenckebach). Man wird nämlich immer dann, wenn die Funktionsprüfung eine gute ist, alle übrigen Symptome geringer einschätzen, insbesondere auch die Kleinheit des Herzens und das Vorhandensein von Nebengeräuschen vernachlässigen können. Das Ausschlaggebende bei dieser Richtlinie, die Funktionsprüfung, gibt aber keine absoluten Werte und muß auch wieder im Rahmen des Ganzen hauptsächlich unter Berücksichtigung der Körperkonstitution, beurteilt werden. Brasch[11]) möchte als diagnostisches Hilfsmittel die Headschen Zonen nachweisen; er fand hyperästhetische Zonen auf der linken Brustseite in der Gegend der Herzdämpfung von Fünfmarkstück- bis Handtellergröße, ausschließlich bei Herzneurose, nie bei organischen Herzerkrankungen. Ich bezweifele daß diese Zonen bei der Neurosis cordis so regelmäßig vorkommen und so exakt lokalisiert werden können, daß man sie als wesentliches diagnostisches Hilfsmittel verwerten könnte. Auch sieht man bekanntlich bei organischen Herzerkrankungen insbesondere bei Herzklappenfehlern ausgesprochene Headsche Zonen. Die wichtigste diagnostische Maßnahme wird immer die sein, eine organische Herzerkrankung, also ins-

besondere einen Herzklappenfehler auszuschließen. Ich gebe zu, daß dies gegebenen Falles Schwierigkeiten machen kann, namentlich dann, wenn ein Geräusch vorliegt und wenn die Herzdämpfung an der oberen Grenze des Normalen liegt, besonders bei physiologisch großen Herzen, die nebenbei ein Geräusch zeigen, aber die Zahl dieser Fälle ist prozentual sehr gering. Daß akzidentelle Geräusche häufig beobachtet sind, wurde oben erwähnt. Die Ätiologie dieser Geräusche ist sicherlich eine vielseitige und unzweifelhaft sind die pneumokardial bedingten Geräusche verhältnismäßig häufig (Ehret, Fleckseder, Wenckebach). Daß ein akzidentelles Geräusch durch Hochdrängung oder habituellen Hochstand des Zwerchfelles (von Fleckseder als Hochstandsgeräusch bezeichnet) verursacht sein kann, ist theoretisch möglich, praktisch habe ich derartige Geräusche bei starker Hochdrängung des Zwerchfelles also bei Fettleibigen und bei einseitiger Hochdrängung des linken Zwerchfelles nicht beobachtet.

Der Begriff Tropfenherz (F. Kraus)[52]) ist für die Beurteilung vieler Herzstörungen, besonders in diesem Krieg, außerordentlich wichtig geworden. Staub[41]), der sich wesentlich auf das Resultat der Katamnese der Beobachtungsstation Heidelberg stützt, glaubt eine Unterscheidung machen zu dürfen zwischen kleinem Herzen und Tropfenherzen, sagt aber ausdrücklich, daß der Kleinheit und Form der röntgenologischen Herzsilhouette eine entscheidende Bedeutung über die körperliche Leistungsfähigkeit des Trägers nicht zukommt.

Als Tropfenherz bezeichnet Staub jene Silhouette, bei der der rechte und linke Herzrand nahezu parallel laufen, ohne Andeutung eines zweiten linken Bogens (s. unten). Dieses Tropfenherz fand Staub außerordentlich selten, d. h. unter 65 kleinen Herzen nur viermal und zwar ausschließlich bei schwerer Tuberkulose. Er spricht es als ein atrophisches Herz an und stützt diese Vermutung unter anderem durch das Vorkommen des kleinen Herzens bei Carcinom-Kachexie. Es bleibt Tatsache, daß außerordentlich häufig im Röntgenbilde eine schmale lange Herzsilhouette gefunden wird, kombiniert mit sehr langer schmaler Aorta und einem tiefstehenden Zwerchfell (Kraus[52]), Krehl, Romberg[4]), O. Müller[22]), Staub[41]) u. a.) Staub fand unter 1000 Fernaufnahmen und Orthodiagrammen 65 kleine Herzen. Ich fand insgesamt unter 2000 Fällen in 20 Proz. ein kleines Herz, d. h. mehr als $1^1/_2$ cm kleiner als Dietlens Zahl. Die Diagnose kleines Herz kann sich in solchen Fällen immer in erster Linie nur auf die röntgenologischen Zahlen stützen. Die Diagnose ist, so exakte Werte man auch bei einer Zahl und bei einer guten Technik erwarten könnte, nicht so mathematisch sicher, wie es scheint. Wenn wir eine Zahl dieser Art bewerten, so stützen wir uns eben immer auf die Normalzahlen, und die absoluten Zahlen sind, wie z. B. Romberg[4]) hervorhebt, schon bei Gesunden viel zu wechselnd. Unter anderem sagt auch Nowaczynski[36]), daß die Durchschnittszahlen von Moritz und Dietlen nach seinen über 3000 orthodiagraphischen Messungen zu groß sind. Schon vor dem Kriege hatte Otten darauf hingewiesen, daß die Durchschnittsmasse bei den

Moritz-Dietlenschen Normalzahlen stark schwanken und zwar gegebenen Falles um 2,5 cm zwischen den minimalen und maximalen Werten. Diese Einwände beweisen, daß man hier mit einer exakten Mittelzahl nicht rechnen kann und daß die Herzgröße sich unter Berücksichtigung der Körpergröße und des Körpergewichtes doch nur innerhalb einer gewissen Breite als normal bezeichnen läßt.

Es ist verständlich, daß man versucht hat, mit einem andern Maßstabe zu operieren. Grödel hat das Verhältnis von Herzbreite zu Thoraxbreite als Grundzahl festgelegt und glaubt, daß dieses Verhältnis d. h. das maximale Quermaß des Herzens in Beziehung zu der normalen Lungenbreite 1 : 1,9 beträgt. Treupel gibt die Zahl von 1 : 2 an. Grödel nimmt an, daß seine Zahlen die Berücksichtigung der Körpergröße und des Körpergewichtes nahezu überflüssig machen. Der Maßstab von Grödel von 1 : 1,9 wird sicherlich im allgemeinen das Richtige treffen. Noch besser wäre es aber eine Umrechnung derart vorzunehmen, daß der feststehende Wert, d. h. die Thoraxbreite, als 1 bezeichnet würde. Die Verhältniszahl würde dann lauten: 1 : 0,53 oder 100 : 53, indem 100 die Thoraxbreite repräsentierte und 53 die Herzbreite. Diesen Maßstab benutze ich auf meiner Abteilung seit längerer Zeit und lasse neben der orthodiagraphisch festgestellten Zahl für den Tr.-Durchmesser die Herz-Thoraxproportionale eintragen. Beim Tropfenherzen heißen diese Werte dann z. B. 10,5 = 75. Das Nebeneinander dieser beiden Größen erleichtert ungemein die Vorstellung über die absolute Größe und über den prozentualen Anteil der Herzbreite an der Thoraxbreite. Es scheint mir immerhin ein Fortschritt zu sein, wenn man auch dieses Maß mit in die Untersuchungstechnik aufnimmt. Ich glaube aber nicht, daß der Winkel, der von der Herzspitze und dem linken Zwerchfell gebildet wird, von F. A. Hoffmann Angulus phrenico-cardialis genannt, für die Beurteilung der Herzlage und der Herzgröße Verwedung finden wird. H. findet einen hohen Herzwinkel hauptsächlich bei Neurasthenie, spricht in solchen Fällen von Cordatonie und glaubt aus diesem Winkel sagen zu können, ob die Herzbeschwerden auf Simulation beruhen oder nicht.

Es drängt sich hier die Frage auf, ob das kleine Herz oder Tropfenherz mit einem mangelhaft entwickelten Organ identifiziert werden darf. Das, was man bei einer Fernaufnahme oder bei orthodiagraphischen Messungen sieht, ist 1. ohne Frage ein Herzschatten, der wesentlich unter dem liegt, was man als Normalschatten bezeichnen darf; selbst dann, wenn man, wie aus den obigen Einwendungen hervorgeht, die Differenz zwischen Minimal- und Maximalzahlen absolut groß nimmt, ist 2. sicherlich gleichbedeutend mit einem an Muskelmasse unterwertigen Herzen. Die sicherste Unterlage für diese Auffassung würde natürlich sein, wenn man von einer großen Reihe von Personen, die röntgenologisch ein Tropfenherz ergeben haben, Herzgewichte hätte feststellen können. Bisher ist dieses nicht möglich gewesen.

Kraus[52]) gibt zwei Vergleichsbilder eines normalen und eines Tropfenherzens, aber ohne nähere Zahlen und Gewichte.

Dibbelt[51]) hat im Felde bei kurz nach der Verwundung gestorbenen Soldaten im Alter von 20—30 Jahren das Herz gewogen und Werte gefunden von 222—396 g. D. berechnet hieraus als Mittelgewicht (leider kein arithmetisches Mittel!) 290 g. D. zitiert die ältere Literatur d. h. Orth, der ein Durchschnittsherzgewicht von 300 g annimmt, Thoma mit 230 g, Boyd mit 248 g, W. Müller mit 240 g. Die exaktesten Unterlagen findet man sicherlich in der Arbeit von W. Müller. Nimmt man das Gewicht von 240 g bei Männern von 30—40 Jahren als Grundwert an, so würde das Gewicht von Dibbelt mit 290 g wohl in dem Sinne einer Herzhypertrophie verwertet werden können. Aber diese Zahl ist relativ, d. h. im Verhältnis zum Körpergewicht kleiner als die von W. Müller, denn nach M. entspricht 1 kg Körpergewicht, 4,990 g, also rund 5 g Herzgewicht, und Dibbelt findet bei seinen Untersuchungen nur 4,42 g Herzgewicht. Aus diesen und den oben angegebenen Werten geht nur hervor, daß die anatomisch festgestellten Zahlen doch sehr schwanken, daß das Untersuchungsmaterial noch nicht zahlreich genug ist, um zu einem abschließenden Urteil zu kommen. Die in Friedenszeiten gewonnenen Werte wird man aus vielerlei Gründen nur immer mit gewissen Einschränkungen verwerten können; es wäre daher sehr erwünscht, wenn der Pathologe hier ein größeres Untersuchungsmaterial beisteuern könnte.

D. zieht auch die Frage an, wie sich die Herzmuskulatur zur Gesamtmuskulatur verhält und glaubt nach seinen Beobachtungen, „daß es sich nicht um eine einseitige Zunahme der Herzmuskulatur für sich handelt, sondern diese Zunahme Teilerscheinung einer allgemeinen Zunahme der gesamten Körpermuskulatur ist, die in dem vermehrten Körpergewicht ihren Ausdruck findet". Da in der Arbeit die Körpergrößen nicht angegeben sind, sondern nur die Körpergewichte, ist eine Beurteilung, ob die Körpermuskulatur im Verhältnis zum Körpergewicht als groß oder mittelgroß angesehen werden kann, nicht möglich. Absolute Zahlen fehlen natürlich und werden auch beim Menschen kaum zu erreichen sein. Ich halte daher die Schlußfolgerung von D. nicht unbedingt für berechtigt.

Am meisten Interesse muß natürlich erregen die Frage, wie das Tropfenherz militärärztlich zu verwerten ist. Wenckebach nimmt die Ausgiebigkeit der Zwerchfellatmung als wesentlich diagnostisches Merkmal an. Ich möchte W. zugeben, daß Zwerchfellstand und Verschieblichkeit bei der Beurteilung der militärischen Leistungsfähigkeit doch immerhin eine ausschlaggebende Rolle spielt insofern, als allgemein bei tiefstehendem Zwerchfell und mäßiger Verschieblichkeit die Leistungsfähigkeit eine geringe war und nach Berücksichtigung aller übrigen diagnostischen und prognostischen Momente gerade hier die Untersuchenden nicht als kriegsverwendungsfähig erklärt werden konnten. Im übrigen ist natürlich die Beurteilung von der Funktionsprüfung abhängig und diese d. h. vielseitige Prüfungen wie Treppensteigen, Übungsmärsche mit Gepäck usw. ergaben bei meinen Untersuchungen, daß das kleine Herz nur dann eine Sonderstellung einnahm und ungünstiger zu beurteilen war, wenn es sich um ein kleines Herz bei einem Soldaten mit schwerem Beruf und im Lebensalter über 32 Jahre handelte.

Worauf diese mangelhafte Organentwickelung beruht, wie sie zustande kommt, ist vorläufig noch eine offene Erage. Diese Frage röntgenologisch zu lösen ist a priori unwahrscheinlich, trotzdem wären immerhin ausgedehntere Untersuchungen an Männern oder Frauen im Pubertätsalter sicherlich von Wert. Vorläufig fehlen uns darüber größere Erfahrungen.

Kraus bringt die Unterentwicklung mit der Konstitution in Zu-

sammenhang und faßt das Tropfenherz auf als eine mangelhafte Entwickelung im Sinne einer Wachstumstörung.

O. Müller glaubt, daß eine konstitutionelle Minderwertigkeit angeborener oder erworbener Art vorliege, die nicht allein an den Kreislauforganen in Erscheinung tritt, sondern die ganze somatische und psychische Persönlichkeit betreffen kann und meist in diesen oder jenen anderen Zügen tatsächlich auch betrifft. O. Müller hält es für sehr wohl möglich, daß, wie auch Külbs[66]) betonte, Störungen der inneren Sekretion bei dieser minderwertigen Ausbildung eine Rolle spielen. Gegenüber dieser Auffassung — Tropfenherz identisch mit konstitutioneller Minderwertigkeit — betont Wenckebach, daß es sich um eine unzweckmäßige Lage des Herzens im Thorax handele, bei besonderem Tiefstand des Zwerchfells. Er führt die Kleinheit des Herzens zum Teil auf die geringe Blutfülle zurück und glaubt, wie erwähnt, in der Ausgiebigkeit der Zwerchfellatmung einen Maßstab zu finden für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit. F. Kraus[52]) wendet sich neuerdings noch einmal gegen die Wenckebachsche Auffassung, stützt seine Ansicht durch sehr viele Argumente, insbesondere durch ontogenetische Vorgänge und findet eine Brücke zwischen ihm und Wenckebach darin, „daß eine scharfe Grenze zwischen hypoplastischen Tropfenherzen und Cor pendulum, welches W. auf hochgradigen Zwerchfelltiefstand bezieht, nicht besteht".

Offenbar geht das Tropfenherz auch mit Veränderungen im Elektrokardiogramm einher. Es scheint zwar, daß abnorm kleine Ausschläge der elektrokardiographischen Kurve, über die Wenckebach berichtet, nicht immer vorhanden sind. Möglich wäre wohl, daß bei weiteren Untersuchungen nach dieser Richtung hin sich analog den von Kraus und Nikolai für das Elektrokardiogramm bei Herzfehlern aufgestellten Grundsätzen, bestimmte Typen herausschälen lassen.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, hat die konstitutionelle Richtung in der Medizin besonders bei der Beurteilung der Herzerkrankungen in der letzten Zeit eine immer größere Bedeutung. Schwächlicher Allgemeinzustand, paralytischer Thorax und Tropfenherz sind heute bekannte und ineinandergreifende Begriffe. Ausgesprochener paralytischer Thorax und röntgenologisch kleines Herz sah ich hauptsächlich bei zwei Gruppen vertreten. Die eine Gruppe, kleine Leute (154 bis 160 cm) mit einer schwächlichen Konstitution, mit einem flachen paralytischen Thorax, die andere große Leute, grazil gebaut, ebenfalls mit einem schmalen flachen Thorax und einem extrem tiefstehenden Zwerchfell. Zu dieser zweiten Gruppe möchte ich auch mehrere Fälle von Hypogenitalismus rechnen, bei denen allerdings der Thorax breiter und kräftiger entwickelt, bei denen aber die Dehnungsfähigkeit eine schlechte war, das Herz klein und das Zwerchfell tiefstehend gefunden wurden.

Es lag nahe hier Parallelen zu suchen zwischen der bisherigen körperlichen Leistungsfähigkeit, dem Berufe, der sportlichen Ausbildung und der röntgenologisch festgestellten Herzgröße. Einen paralytischen

Thorax und ein kleines Herz fand ich, einerlei ob die Pat. im Felde waren oder nicht, hauptsächlich nur bei leichten Berufen, d. h. bei Kaufleuten, Bürobeamten, Lehrern, Schneidern, Goldarbeitern, Schuhmachern und besonders auch bei Friseuren. Von diesen Leuten waren ungefähr die Hälfte trotz des paralytischen Thorax und des kleinen Herzens körperlich sehr leistungsfähig und längere Zeit im Felde gewesen. Das Alter dieser Funktionstüchtigen lag im Mittel um 28 Jahre; das Alter der wenig Leistungsfähigen, deren Felddienstzeit nur einige Monate betrug, im Mittel um 36 Jahre.

Neben dieser Gruppe konnte ich in einer besonderen Rubrik zusammenstellen die Leute, die mit einem paralytischen Thorax und kleinem Herzen einem schweren Beruf angehörten: diese, die ca. 15 Proz. der Gesamtgruppe kleines Herz ausmachten, waren im wesentlichen Metzger, daneben Landwirte, Schlosser, Schreiner und Maurer. Die Anpassungsfähigkeit dieser Gruppe war eine schlechte, die bisherige Felddienstfähigkeit betrug ebenfalls nur einige Monate. Das mittlere Lebensalter betrug 34 Jahre, kein Patient dieser Gruppe hatte einen Blutdruck über 120, eine Tatsache, die ich als besonders bemerkenswert hervorheben möchte. Hier beteiligten sich, wie erwähnt, in überwiegender Anzahl die Metzger, ein Beruf, der sicherlich zu den körperlich anstrengendsten gehört, bei denen man aber berücksichtigen muß den Einfluß von großen Temperaturdifferenzen (Kühlhäuser, Arbeiten in nassem kaltem Schlachthof), unzweckmäßige Diät (vorwiegend Fleischgenuß) und in vielen Fällen sicherlich auch Alkoholmißbrauch. Die sportliche Ausbildung aller dieser Leute war auffällig gering.

Es wurde mehrfach betont, daß bei den großen körperlichen Anstrengungen, die besonders in den ersten beiden Kriegsjahren den Infanteristen zugemutet wurden, schwere organische Veränderungen der Herzmuskulatur zu erwarten gewesen wären. In Wirklichkeit muß, nach den vorliegenden Veröffentlichungen die ausschließlich durch den Militärdienst bedingte Kreislaufinsuffizienz außerordentlich selten gewesen sein. Diese Tatsache überrascht um so mehr, weil neben den Marschleistungen der Mangel an Ruhe und Schlaf, gewaltige psychische Eindrücke, nicht genügende Ernährung, ungenügende Körperpflege bei vielen Truppenteilen eine große Rolle spielten, alles Momente, von denen wir nach unserer Friedensvorstellung organische Herzschädigungen erwarten durften. Unsere Friedensvorstellung hatte allerdings eine geringe Basis. Wenn man von dem China- und Herero-Feldzug absieht, so schöpften wir unsere Kenntnisse hauptsächlich aus der Sportliteratur und diese war nicht ergiebig. Wir wußten aus den Beobachtungen von Moritz und seiner Schule, daß akute Höchstleistungen im Ringen und Radfahren, die zum Teil bis zur Erschöpfung geführt wurden, nicht zu einer Vergrößerung der Herzsilhouette im Röntgenbilde, sondern in der Mehrzahl der Fälle zu einer Verkleinerung des Herzschattens führte. Sehr ausgedehnte und nach vielen Richtungen hin modifizierte Untersuchungen, sowohl am menschlichen- wie am Tierherzen machte de la Camp, der wenigstens in seinen experimentellen Ver-

suchen Herzdilatation nicht sah. De la Camp gibt aber auf Grund mehrerer klinischer Beobachtungen zu, daß eine akute Dilatation nach einer intensiven bis zum Ermüdungsgefühl geleisteten Arbeit vorkommen kann, wenn der Herzmuskel in irgendeiner Weise geschädigt war. Die Erfahrungen von Levy-Dorn und Hoffmann korrespondieren mit diesen Resultaten, auch A. Hoffmann bezweifelt nicht, daß (chronische) Dilatation des Herzens, die akut einsetzen kann, vorkommt, aber nur dann, wenn der Herzmuskel vorher erkrankt war. Schieffer wies dann nach, daß Berufsarbeit und Militärdienst insofern auf die Herzgröße einwirken, als bei schwerem Beruf und bei länger dauernder Militärzeit die Herzsilhouette nennenswert größer war, als bei leichten Berufen und kurz eingestellten Rekruten. Schieffer konstatierte ferner den Einfluß des Radfahrens. Er fand nach längerer Radfahrzeit eine größere Herzsilhouette, als bei Sportsleuten, die erst kurze Zeit radelten. Külbs und Brustmann[61]) haben vorwiegend Leichtathletiker untersucht und sowohl die unmittelbar nach dem Training und nach dem Wettkampf auftretenden Pulsunregelmäßigkeiten und Blutdruckveränderungen, als die auffälligen Unterschiede in der Herzsilhouette der Leicht- und Schwerathletiker beschrieben. Sie fanden ein kleines, steil gestelltes Herz bei den auf kurze maximale Schnelligkeit eingestellten Leuten, sie fanden ein großes, mehr liegendes Herz bei den auf Dauerleistung trainierten. Alle diese Erfahrungen genügten nicht für die großen und anstrengenden Marchleistungen unserer Infanteristen. Von pathologischer Seite und auch vom Röntgenologen sind bisher akute Herzdilatationen nicht beschrieben worden. Sowohl Henke wie Dietlen[18]) betonen, daß sie keinen Fall akuter Herzerweiterung durch Überanstrengung gesehen haben. Wenckebach macht auf die Dilatation des rechten Herzens aufmerksam, die er allerdings nur bei Typhus-Patienten feststellen konnte. In der Diskussion zu dem Wenckebachschen Vortrag betont E. Meyer[26]) die außerordentliche Seltenheit von Herzvergrößerungen, die als pathologisch angesehen werden dürfen. Wie weit Meyer hier Dilatation im Auge hat, geht aus der kurzen Notiz nicht hervor.

Ich habe im Beginn des Feldzuges eine sehr große Reihe von Infanteristen, die zum Teil mit den Zeichen allgemeiner schwerer Erschöpfung in das Lazarett aufgenommen wurden, untersucht, aber akute Dilatation nie feststellen können. Wohl sah ich sehr große Herzsilhouetten, doch handelte es sich stets um Patienten, bei denen man nach der Vorgeschichte und insbesondere nach der Silhouette des Herzens im Röntgenbilde eine Arbeitshypertrophie (s. u.) annehmen konnte.

Einen breiten Raum in der Literatur nimmt das Infanterieherz oder Kriegsherz ein. Die perkussorischen Werte wird man nach den heutigen Erfahrungen nicht als ausreichend gelten lassen können. Eine auffällig große Herzsilhouette fanden His[3]) Maase und Zondek[17]), Wenckebach[26]), Bruns[43]) u. a. Aus den Einzelbeobachtungen von His, der eine Vergrößerung des Herzens in einem 4. Teil seiner Fälle fand, geht hervor, daß die meisten Patienten außergewöhnliche An-

strengungen hinter sich hatten, so daß H. sich berechtigt glaubte, die subjektiven Beschwerden als Ermüdungssymptome aufzufassen, nach dem objektiven Befunde Hypertrophien der Herzmuskulatur anzunehmen, Maase und Zondek[17]) fanden bei 40 Leichtverwundeten, die direkt aus dem Felde eingeliefert wurden und die außergewöhnliche Marschleistungen überstanden hatten, Vergrößerungen des basalen Durchmessers des Herzens mit einem Mindestmaß von 13,8 bis 14 cm und einem Höchstmaß von 16 cm und darüber. Maase und Zondek schließen Lues und andere Faktoren aus, betonen den Unterschied dieser Infanteriherzen gegenüber den Herzen von Kavalleristen, besonders von Feldartilleristen, sahen im Elektrodiagramm eine auffällige S-Zacke (die sie als Ausdruck der Hypertrophie ansprechen) und stehen nicht an, diese Befunde als »Infanterieherz« zu charakterisieren. Wenckebach[26]) fand unter 100 Leuten eines Inf.-Regts. 47 vergrößerte Herzen. In 42 Fällen handelte es sich um eine physiologische, wahrscheinlich reine Hypertrophie des linken Ventrikels ohne jede Verbreiterung des Herzens nach rechts. Er führt diese Hypertrophie auf die anstrengende tägliche Arbeit im Felde zurück. Auch Bruns stellte mäßige Hypertrophie des Herzens, besonders bei Infanteristen fest und glaubt das Zustandekommen der Hypertrophie hauptsächlich auf die Versuche von Weber stützen zu können, der bei Ermüdung der Körpermuskulatur die Muskelgefäße aus der Erweiterung in die Verengerung übergehen sah. Das Herz leiste also eine doppelte Arbeit, indem es seine Schlagvolumina in verengte Gefäße treibt. F. Kraus scheint der ideopathischen Herzhypertrophie keine große Bedeutung beizumessen. Er glaubt, daß der größte Teil der früher ideopathisch hypertrophiert genannten Herzen durch Präsklerose erklärt werden kann. In demselben Sinne außern sich Orth, Benda und Czerny.

Unter ca. 2000 röntgenologisch untersuchten Fällen sah ich übermittelgroße Herzsilhouetten mit einem Tr.-Durchmesser von 14 bis 16 cm in 5 Proz. der Fälle. Ich schließe dabei aus alle Herzklappenfehler, Herzmuskelerkrankungen, alle Hypertonien (Nierenerkrankungen) und halte mich daher berechtigt, wenigstens für diesen Prozentsatz eine durch Arbeitshypertrophie bedingte Herzvergrößerung anzunehmen. Die Berufe beteiligten sich in folgender Abstufung: Landwirte, Metzger, Zimmerleute, Schlosser, Maurer, Bäcker, Kaufleute. Die Pulsfrequenz lag stets unter 80, zumeist um 60, die Herztöne waren rein, die Gefäßtöne nicht akzentuiert, der Blutdruck war in allen Fällen leicht erhöht auf Werte von 130 bis 150, die Anpassung auf körperliche Anstrengungen war zum Teil eine gute, d. h. die Frequenzzahl nach der Anstrengung war gering und die Anpassungszeit kurz. Trotzdem konnte nur ungefähr $^1/_3$ der Fälle als k. v. bezeichnet werden, denn obwohl die zählbare Anpassungsfähigkeit von Puls und Atmung gut war, war doch der Allgemeineindruck kein günstiger insofern, als ein Teil der Leute in der Anpassungszeit reichlichere Extrasystolen hatten. Schließlich war mit Rücksicht auf das über 32 bis 35 Jahre liegende Alter anzunehmen, daß dem hypertrophischen Herzen größere körperliche An-

strengungen nicht zugemutet werden durften. Die Herzsilhouette war wesentlich, d. h. mehr als $1^1/_2$ cm, über der Dietlenschen Größe verbreitert und zwar in den meisten Fällen ausschließlich nach links, so daß man eine Hypertrophie vorwiegend des linken Ventrikels anzunehmen berechtigt war. Zeichen einer zentralen oder peripheren Arteriosklerose, eines Klappenfehlers usw. waren mit Sicherheit auszuschließen (cf. S. 55).

Nur wenige dieser Leute hatten Sport getrieben, d. h. Radfahrsport und Fußball, nur ein Wettschwimmer war darunter.

Thyreotoxische Herzstörungen.

Im folgenden soll zuerst von den, mit dem Begriff Morbus Basedowii identifizierbaren thyreotoxischen Herzstörungen gesprochen werden, dann von den mechanisch infolge Vergrößerung der Drüse ausgelösten Herzbeschwerden. Der Morbus Basedowii ist ein so ausgesprochener und klar umschriebener Symptomenkomplex, daß es keine Schwierigkeiten macht, ihn zu diagnostizieren. Die infolge einer Vergrößerung oder anormalen Sekretion der Schilddrüse auftretenden Herzbeschwerden können aber diagnostisch und prognostisch außerordentlich schwer zu beurteilen sein. Wir wissen von Friedenszeit her, daß als Gelegenheitsursache für die Auslösung thyreotoxischer Herzstörungen sehr viele Momente angeschuldigt werden, besonders psychische. Nach dieser klinischen Erfahrung konnte man erwarten, daß thyreotoxische Störungen relativ häufig in diesem Kriege auftreten würden. Die Kriegsliteratur über dieses Kapitel ist ziemlich groß, betont aber vorwiegend die diagnostischen Schwierigkeiten und sucht durch das Hervorheben des einen oder des anderen Momentes die Lösung der Frage zu vereinfachen. Einer der ersten Autoren, der sich ausführlich mit der Deutung und Verbreitung der Thyreose im Heere beschäftigt, ist Caro[15]). Caro weist darauf hin, daß die Thyreosen gewöhnlich unter der Diagnose eines Herzfehlers, einer Herzschwäche, einer Präsklerose, einer Herzverfettung geführt werden. Caro betont die richtige Beurteilung einschlägiger Fälle, weil bei den nervösen Herzalterationen im Gegensatz zu Herzfehlern und organischen Herz- und Gefäßerkrankungen gerade Bewegung in frischer Luft vorteilhaft sei und beruft sich auf Kuhn, der schon vor dem Kriege thyreotoxische Störungen bei den Rekruten unter der militärischen Ausbildung zurückgehen sah. Für die Diagnose gibt Caro folgende Anhaltspunkte: Tachykardie mit oder ohne Gefühl von Herzklopfen, namentlich bei stärkeren Bewegungen auftretend, aber bei der Ruhe schnell sich legend, geringe oder mäßige Hypertrophie, vornehmlich des linken Ventrikels, lebhafte stoßende Herzaktion mit Erschütterung der Thoraxwand, Aktionspuls, bisweilen akzidentelles Geräusch und ein verstärkter 2. Aortenton. Von den Allgemeinsymptomen stellt Caro in den Vordergrund den Tremor, die bekannten Augensymptome, Neigung zu Schweiß, Urticaria, Glykosurie, Lymphocytose des Blutes. Caro sah unter 600 Kranken 66 mal die Thyreose als Hauptbefund und 420 mal als Nebenbefund. Obwohl die diagnostischen Merk-

male, die Caro angibt, im einzelnen wie im ganzen nicht angetastet werden können, fällt doch die Häufigkeit (80 Proz.) der von Caro beobachteten Thyreosen so sehr auf, daß man eine Überschätzung der Befunde annehmen muß. Curschmann[29]) sieht in der Lymphocytose eine wesentliche Unterstützung und macht auf das Löwische Symptom, d. h. auf die Pupillenerweiterung nach Adrenalin, ganz besonders aufmerksam. Curschmann warnt aber vor der übertriebenen Systematisierung, hält die Zahlen von Caro und sogar die von Kuhn, der über 5 Proz. berichtete, für zu hoch und scheint in militärärztlicher Beziehung die ausgesprochene Thyreose als nur garnisondienstfähig anzusehen. Ich möchte dazu bemerken, daß ich auch in klinisch einwandsfreien Fällen das Löwische Symptom nicht immer gefunden habe. Fleckseder[28]) scheint in der militärischen Beurteilung, auch leichtester Fälle von Basedow sehr weit zu gehen, da er diese Leute für den Waffendienst ungeeignet hält. Schlesinger[25]) sah unter 171 Erkrankungen des Zirkulationsapparates 14 mal eine Struma und nur in 4 Fällen thyreotoxische Allgemeinstörungen. R. Schmidt möchte den Symptomenkomplex, der von anderer Seite als thyreotoxisch aufgefaßt worden ist, mit einer konstitutionellen Minderwertigkeit, sowohl in den Schilddrüsenstörungen, wie in anatomischen Funktionsstörungen des Kreislaufsystems in Verbindung bringen und spricht die Tachykardie, die mit einer Labilität des Pulses und und des Blutdruckes, mit vasomotorischer Überregbarkeit und mit einem Tremor verbunden ist, als erethisches Kriegsherz an. Er glaubt, daß auch die von Münter[20]) beschriebenen Herzstörungen dem erethischen Kriegsherzen zuzurechnen sind. Wenckebach sah unter 400 Fällen nur 5 mal thyreotoxische Störungen. Ihm gegenüber hebt D. Gerhardt[27]) die größere Bedeutung der Hyperthyreoidie hervor, während Steyerer[27]) bei den in Tirol häufig vorkommenden Kröpfen sehr selten Kreislaufstörungen sah.

Ich habe in Baden und besonders im badischen Oberland sehr viel mehr thyreotoxische Störungen gesehen als in Köln. Der Prozentsatz war in Baden 5 bis 7, in Köln unter 2 Proz. bei denjenigen Soldaten, die mit Tachykardien und organischen Herzstörungen zur Beobachtung kamen. Ein Einfluß der Kriegstätigkeit ließ sich insofern nicht feststellen, als der größte Teil dieser Leute nicht, oder nur einige Monate im Felde gewesen waren. Die militärische Beurteilung wurde stets abhängig gemacht von der Funktionsprüfung. Diese ergab allerdings in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein schlechtes Resultat.

Einen Morb. Basedowii mit den klassischen Symptomen habe ich auch in Baden nicht gesehen.

Die Patienten mit Strumen, die zugleich Herzbeschwerden hatten, habe ich streng getrennt nach der Richtung, ob die Tachykardie ein zufälliger Nebenbefund war, ob die Struma Stenoseerscheinungen machte und ob die Struma als thyreotoxisches System anzusehen war. Strumen mit oder ohne Stenoseerscheinungen sah ich in Baden relativ häufig, Strumen ohne Stenose, ohne Allgemeinerscheinungen in ca. 15 Proz. der Fälle, Strumen mit Stenoseerscheinungen und dadurch bedingter

Tachykardie in ca. 5 Proz. der Fälle. Eine größere Reihe von operierten Strumen, ebenfalls fast 5 Proz. des Herzmaterials, war insofern von allgemeinem Interesse, weil bei den meisten dieser Leute eine Bradykardie bestand und weil ein Drittel der Fälle monatelang felddienstfähig gewesen war.

Therapie.

In den vorliegenden ausführlichen literarischen Ergebnissen wird die Therapie relativ selten angezogen. Das ist verständlich, da es sich mehr um diagnostische Probleme und mehr um die militärische Beurteilung der mit Herzbeschwerden erkrankten Soldaten handelte. Bei den funktionellen Herz- und Gefäßerkrankungen empfehlen Sedativa, d. h. Brom, Veronal, Baldrian und Ruhe, gelegentlich auch Bäder, Kohlensäurebäder usw. Romberg, Gerhardt, Merkel, Schott. Vor Digitalis warnt Fürbringer, er empfiehlt, wie His, die richtige Verteilung von Schonung und Übung, psychotherapeutische und hydrotherapeutische Maßnahmen. Plehn will den Gefäßtonus heben durch große Infusionen und Adrenalinanwendung. Daß bei den während schwerer Infektionskrankheiten auftretenden Herzschwächezuständen Digitalis oder auch Strophanthin per os, intramuskulär oder intravenös indiziert ist, dürfte allgemein anerkannt sein. C. Hirsch hat die Digitalistherapie besonders beim Typhus empfohlen, Romberg macht dagegen ausschließlich von der intravenösen Strophanthintherapie Gebrauch. Schlecht und Schittenhelm wenden bei allen Infektionskrankheiten vorwiegend an Digipurat, Campher, Coffeïn.

Zusammenfassung.

Aus der vorliegenden Kriegsliteratur und aus meinen persönlichen Erfahrungen läßt sich folgendes zusammenfassend sagen:

Als Symptom eines labilen Herzens wird außerordentlich häufig die Tachykardie bei Soldaten gefunden. Diese steht nicht selten mit einer konstitutionellen Schwäche in Verbindung. Für die militärische Beurteilung ist ausschlaggebend der Gesamteindruck, das Ergebnis der Funktionsprüfung, der Blutdruck und die Herzgröße.

Von den Rhythmusstörungen sind die respiratorische Arhythmie und sporadische Extrasystolen nicht zu bewerten, gehäufte Extrasystolen stets ätiologisch genauer zu klären. Blutdruckmessung ist wünschenswert bei allen Musterungen, unbedingt notwendig bei den über 35-jährigen. Herzgeräusche und Elektrokardiogramm sind von untergeordneter Bedeutung. Die Funktionsprüfung soll in zweifelhaften Fällen eine vielseitige sein, da nur diese eine einwandsfreie Beurteilung zuläßt.

Einfache, nicht kombinierte Klappenfehler sind nur in einem geringen Prozentsatz kriegsverwendungsfähig, soweit die nähere Untersuchung keine größere Abweichung von den Normalwerten ergibt. Kombinierte Klappenfehler und Myodegeneratio cordis schließen k. v., g. v. E. aus, sind je nach den Allgemeinerscheinungen höchstens g. v. H. Für die thyreotoxischen Herzstörungen, die bisher nur in einem ge-

ringen Prozentsatz als k. v. bezeichnet werden konnten, gelten bei der militärärztlichen Beurteilung dieselben Gesichtspunkte wie bei den Klappenfehlern.

Es ist schwierig, die nicht durch organische Herzerkrankungen bedingten Herzschwächezustände verständlich zu gruppieren, aber berechtigt, eine große Gruppe abzutrennen, deren Hauptsymptom das kleine Herz ist. Dies ist häufig kombiniert mit einem paralytischen Thorax. Ein großer Teil dieser Leute ist körperlich leistungsfähig, d. h. man kann sie als kriegsverwendungsfähig bezeichnen, wenn die allgemeine körperliche Konstitution eine gute, wenn Pulsfrequenz, Blutdruck, Funktionsprüfung unter Berücksichtigung der akuten Einwirkungen als innerhalb der Normalwerte angesehen werden können.

Das röntgenologisch große Herz ist der Ausdruck einer Arbeits- (oder Berufs-) hypertrophie und militärisch leicht zu beurteilen, wenn der Blutdruck konstant hoch und wenn in der Anpassungsphase gehäufte Extrasystolen auftreten, d. h. diese Leute sind nicht kriegsverwendungsfähig. Wenn die Arbeitshypertrophie das einzige Symptom ist, kann sehr wohl Kriegsverwendungsfähigkeit bestehen, es ist aber hier doch Vorsicht in der Beurteilung geboten.

Akute Herzerweiterungen nach körperlichen Überanstrengungen sind in diesem Kriege anscheinend nicht beobachtet worden.

Die Arteriosklerose spielt, abgesehen von der juvenilen Sklerose, erst in den vierziger Jahren eine Rolle.

IV. Die Plethysmographie und ihre Anwendung als klinische Methode.

Von

Georg Rosenow-Königsberg i. Pr.

Literatur.

Amitin, Sarah, Der Tonus der Blutgefäße bei Einwirkung der Wärme und Kälte. Zeitschr. f. Biol. 35. N. F. 17. 1897. S. 13.
Berger, H., Körperliche Äußerungen psychischer Zustände. Jena 1904 u. 1907.
Bondi, S., und Müller, A., Über Schlagvolumen und Herzarbeit des Menschen. III. Ergebnisse der Untersuchungen an Normalen und in pathologischen Zuständen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 97. 1909. S. 569.
Breiger, E., Plethysmographische Untersuchungen an Nervenkranken. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Orig. 17. 1913. S. 413.
Brodie, A new forme of volume-recorder. Journ. of physiol. 27. 1902. S. 473.
Brodmann, Plethysmographische Studien am Menschen. Journ. f. Psych. u. Neurol. 1. 1903. S. 10.
Bruns, Oskar, Über den Einfluß der Sitzbäder auf die Blutverteilung im menschlichen Körper. Zeitschr. f. klin. Med. 64. 1907. S. 279.
— Über die Rückstauung bei Kaltreizen. Ebenda. 64. 1907. S. 284.
Buisson, Charles, Thèse Paris 1862.
Cassirer, R., Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. 2. Aufl. Berlin 1912. S. 344 bis 352.
Castellino e Cardi, Sulla gangrena simmetrica delle extremità. Il Morgagni 1895. S. 625.
Christen, Kritik des Albert Müllerschen Schlagvolumens. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 97. 1909. S. 190.
Citron, Julius, Zur Pathologie der psychophysiologischen Blutverschiebung. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 1781.
Curschmann, H., Raynaudsche Krankheit. Mohr und Stähelin, Handb. d. inn. Med., 5. 1912. S. 986.
— Untersuchungen über das funktionelle Verhalten der Gefäße bei trophischen und vasomotorischen Neurosen. Münchner med. Wochenschr. 1907. S. 2519.
Dinkelacker, G. Über die spezifische Wirkung gashaltiger Bäder auf den Kreislauf. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 8. 1910. S. 150.
Dünner, Lasar, Funktionsprüfung des Herzens mittels der Plethysmographie nach E. Weber. Berliner klin. Wochenschr. 1917. S. 582.
— Plethysmographische Untersuchungen. I. Mitteilung. Die Funktionsprüfung des Herzens mittels der Plethysmographie nach Weber. Zeitschr. f. klin. Med. 85. 1917. S. 174.
— — — bei Tropfenherzen. Therapie d. Gegenwart. 1917. S. 414.
— — — III. Mitteilung. Technische Verbesserungen. Zeitschr. f. klin. Med. 87. 1919. S. 39.

Dünner, Lasar, Plethysmographische Untersuchungen. IV. Mitteilung. Die peripheren Gefäße bei Diphtherie. Berliner klin. Wochenschr. 1919. S. 39.

Ellis, Description of a piston-recorder for airconnection. Journ. of physiol. 7. 1886. S. 309.

Eppinger, Hans, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917. S. 111.

Eychmüller, H., Über die Herz- und Gefäßwirkung des Digalens bei gesunden und kranken Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1909. S. 1677.

François-Franck, Du volume des organes dans ses rapports avec la circulation du sang-Travaux du Labaratoire de M. Marey. 2. Paris 1876. S. 1.

Garten, S., Über ein neues Verfahren zur Verzeichnung von Bewegungsvorgängen und seine Anwendung auf den Volumenpuls. Pflügers Arch. 104. 1904. S. 351.

Geißler, Der Einfluß elektrischer Reize auf die Blutverteilung im menshclichen Körper. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 72.

— und Zybell, Plethysmographische Untersuchungen bei körperlicher Arbeit. Ebenda. 1910. S. 1527.

Groebenschütz, Über Esmarchs künstliche Blutleere. Dissert. Berlin 1874.

Grützner. P. v., Ein einfacher Plethysmograph. Zeitschr. f. biol. Techn. u. Methodik. 3. 1912/13. S. 99.

Gumprecht, Diskussion zu Romberg, Referat über Arteriosklerose. Verhandlg. d. Kongr. f. Inn. Med. 1904. S. 147.

Hallion et Ch. Comte, Recherches sur la circulation capillaire chez l'homme à l'aide d'un nouvel appareil pléthysmographique. Arch. de phys. norm. et pathol. 1894. S. 381.

Heß, R., und S. Gordin, Plethysmographische Untersuchungen an gesunden und kranken Kindern. Zeitschr. f. Kinderheilk. Orig. 10. 1914. S. 353.

— Ebenda. 11. 1914. S. 506.

Hellendall, Martha, Der Kältereiz als Mittel zur Funktionsprüfung der Arterien. Zeitschr. f. klin. Med. 74. 1912. S. 334.

Heubner W., Verhandlg. d. Kongr. f. Innere Medizin 1910. S. 762.

Hirschfeld, A., Die Wirkung des Vasotonins auf die Blutzirkulation des menschlichen Gehirns. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 29. 1911. S. 27.

— Beiträge zur Wirkung der Bäder auf den Kreislauf. 1. Die Wirkung kohlensäurehaltiger Bäder auf die Blutverteilung. 2. Einige Versuche über die Beeinflussung der Gefäßreflexe durch kohlensäurehaltige Bäder. Veröff. d. Zentral stelle f. Balneologie. 1. Heft 6. S. 2.

— und Hans Lewin, Untersuchungen über die Wirkung des Herzschlauchs. Zeitschr. f. phys. u. diät. Therap. 18. 1914. S. 6.

Hürthle, K., Beiträge zur Hämodynamik. 8. Abhandl. Kritik des Lufttransmissionsverfahrens. Arch. f. d. ges. Physiol. 53. 1892. S. 281.

Johansson und Tigerstedt, Gegenseitige Beziehungen des Herzens und der Gefäße. Skandin. Arch. f. Physiol. 1. 1889. S. 345.

Klemperer, G., Diskussion zum Vortrag von Dünner. Berliner klin. Wochenschr. 1917. S. 172.

— F., Diskussionsbemerkung zum Vortrag von Citron. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 1577.

Kommerell, Ernst, Über die Kreislaufwirkung von Sauerstoffbädern beim normalen Menschen. Zeitschr. f. Balneologie. 3. 1910. S. 9. u. 49.

Kraus, F., Ein Fall von kongenitalem Vitum. Berliner klin. Wochenschr. 1910. S. 232.

Küppers, E., Plethysmographische Untersuchungen an Dementia praecox-Kranken. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 16. 1913. S. 517.

Lehmann, Alfred, Körperliche Äußerungen psychischer Zustände. Leipzig 1899 bis 1905.

Leschke, Erich, Die körperlichen Begleiterscheinungen seelischer Vorgänge Arch. f. Psychiatrie. 21. 1911. S. 435.

Lewin, Hans, Beschreibung eines Apparates zur gleichzeitigen Registrierung des menschlichen Blutdrucks und Volumens. Zentralbl. f. Physiol. 27. 1913. S. 321.

Lombard und Pillsbury, A new form of pistonrecorder and some of the changes of the volume of the finger, which it records. Amer. Journ. of Physiol. 3. 1889. S. 186.

Lommel, Felix, Über den Tonus der großen Gefäße und über das Verhalten der peripher gelegenen Gefäßgebiete bei lokalen Wasserprozeduren. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 78. 1903. S. 191.

Marey, E. J., La circulation du sang à l'état physiologique et dans les maladies. Paris 1881.

Matthes, M., Lehrbuch der klinischen Hydrotherapie. 2. Aufl. Jena 1903.

Meyer, Felix, Beziehungen des Plethysmogramms und der Blutdruckkurve bei Muskelarbeit zur Qualität des Herzens. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1915. S. 295.

— Max, Über plethysmographische Untersuchungen in natürlichen Kohlensäurebädern. Veröff. d. Zentralst. f. Balneologie. 2. 1914. Heft 10. S. 255.

Mosler, Ernst, Atmung, Blutverteilung und Blutdruck. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiologische Abteil. 1913. S. 299.

Mosso, A., Sopra un nuovo metodo per scrivere i movimenti dei vasi sanguigni nell'uomo. Reale Acad. dell szienze di Torino. 11. 14. Nov. 1875.

— Die Diagnostik des Pulses in bezug auf die lokalen Veränderungen desselben. Leipzig 1879.

— Von einigen neuen Eigenschaften der Gefäßwand. Bericht über d. Verh. d. Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. z. Leipzig. 1875. S. 305.

— U., L'action du chaud et du froid sur les vaisseaux sanguins. Arch. Italiennes de Biol. 1889. S. 39.

Müller, Albert, Das Plethysmogramm im Handb. d. allgem. Path. u. Therapie der Herz- und Gefäßerkrankungen. Herausgegeben von N. v. Jagic. 3. Leipzig u. Wien 1914. S. 208.

— Über Schlagvolumen und Herzarbeit des Menschen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 96. 1909. S. 127.

— Otfried, Über eine neue Methode zur Aufzeichnung der Volumschwankungen bei plethysmographischen Untersuchungen am Menschen. Arch. f. Physiol. Suppl. 1904. S. 203.

— Über die Blutverteilung im menschlichen Körper unter dem Einflusse thermischer Reize. Habilitationsschrift. Tübingen 1905.

— Über die Blutverteilung im menschlichen Körper unter dem Einfluß thermischer Reize. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 82. 1905. S. 547.

— Zur Funktionsprüfung der Arterien. Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 1531.

— Experimentelle und kritische Beiträge zur modernen Kreislaufdiagnostik und ihr weiterer Ausbau durch Einführung des absoluten Plethysmogramms. Verhandl. d. Kongr. f. Innere Med. 1907. S. 384.

— Das absolute Plethysmogramm. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 1919.

— Der arterielle Blutdruck und seine Messung beim Menschen. Ergebn. d. inn. Med. 3. 1908. S. 413f.

— Über die Herz- und Gefäßwirkung einiger Digitaliskörper bei gesunden und kranken Menschen. Verhandlg. d. Kongr. f. Innere Med. 1909. S. 364.

— Über die Kreislaufwirkung kalter und warmer Wasserapplikationen sowie verschiedener Medizinalbäder. Med. Klin. 1909. S. 529.

— Die Balneotherapie der Kreislaufstörungen. Berliner klin. Wochenschr. 1913. S. 1145.

— und Eberhard Veiel, Beiträge zur Kreislaufphysiologie des Menschen, besonders zur Lehre von der Blutverteilung. Studien an Wasser-, Kohlensäure- und Sauerstoffbädern verschiedener Temperatur. Klin. Vorträge. N. F. 606 bis 608 (Inn. Med. Nr. 194 bis 196), 1910, und N. F. 630 bis 632 (Inn. Med. 199 bis 201), 1911.

Müller, Franz, und Bruno Fellner, Über „Vasotonin", ein neues druckherabsetzendes Gefäßmittel. Therap. Monatshefte. 24. 1910. S. 285.

Munk, Fritz, Wirkungen von Temperatur- und anderen Hautreizen auf das Gefäßsystem. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 8. 1910. S. 337.

— Über Wirkungen künstlicher Kohlensäure- und Sauerstoff-(Ozet)-Bäder bei Nervenkranken. Med. Klin. 1910. S. 261.

— Diskussion zum Vortrag von J. Citron. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 1578.

Nicolai, G. F. und Stähelin, R., Über die Wirkung des Tabakgenusses auf die Zirkulationsorgane. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 8. 1910. S. 323.

Phleps, Über vasomotorisch-trophische Störungen im Anschluß an die Beschreibung eines Falles von Raynaudscher Krankheit. Journ. f. Psych. u. Neurol. 16. S. 129.

Plesch, J., Hämodynamische Studien. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 6. 1909. S. 341.

Postma, H., Neue Methode zur Registrierung der Pulswelle. Zentralbl. f. Phys. 18. 1904. S. 495.

Rehfisch, E., Über zentrale Ursachen der Herzinsuffizienz. Berliner klin. Wochenschr. 1916. S. 966.

Romberg, E., Über Arteriosklerose. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 21. 1904. S. 64.

— und Müller, Otfried, Über Bedeutung und Technik der plethysmographischen Funktionsprüfung gesunder und kranker Arterien. Zeitschr. f. klin. Med. 75. 1912. S. 93.

Rosenow, G., Über die Wirkung des Adrenalins auf die Blutverteilung beim Menschen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 127. 1918. S. 136.

Saiz, G., Plethysmographische Untersuchungen bei affektiven Psychosen. Monatsschr. f. Psych. u. Neurologie. 21. 1907. S. 492.

Schackwitz, A., Über die Methoden der Messung unbewußter Bewegungen und die Möglichkeit ihrer Weiterbildung. Arch. f. d. ges. Psychol. 26. 1913. S. 414.

Schittenhelm, A., Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wirkung der Hochfrequenzströme. Therap. Monatshefte. 25. 1911. S. 349.

Schirokauer, H., Die klinische Bewertung der Plethysmographie bei Herzkrankheiten. Zeitschr. f. phys. u. diät. Therap. 22. 1918. S. 314.

Schlayer, Eine neue Schreibvorrichtung für plethysmographische Kurven mit sehr kleinen Schwankungen. Zentralbl. f. Physiol. 1906. S. 257.

— Über die sogenannte Arteriosklerose der Jugendlichen. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 50.

Schott, Th., Neuere Untersuchungen über das Verhalten von Herz und Gefäßsystem unter der Einwirkung physikalischer Heilmethoden. Med. Klin. 1914. S. 1143.

Simons, A., Plethysmographische Untersuchungen der Gefäßreflexe bei Nervenkranken. I. Das Armvolumen nach Verletzungen der Armvenen. II. Das Armvolumen bei den neuromusculären Erkrankungen. Arch. f. Anat. u. Phys. Physiol. Abtlg. 1910, S. 559. u. Suppl. 1910. S. 429.

— Bemerkungen zu den plethysmographischen Untersuchungen an gesunden und kranken Kindern von R. C. Hess und S. Gordin. Zeitschr. f. Kinderheilk. 11. 1914. S. 497.

Steffens, Einfluß elektrischer Ströme auf den Blutkreislauf des Menschen. Zwanglose Abhandlungen a. d. Gebiete der Elektrotherapie und Radiologie und verwandten Disziplinen der med. Elektrotechnik. 1908. H. 7.

Strasburger, J., Untersuchungen über das Verhalten des Zirkulationsapparates bei natürlichen kohlensäurehaltigen Thermalsolbädern. Med. Klin. 1914. S. 978.

— Einführung in die Hydrotherapie und Thermotherapie. Jena. 1909.

— Eine neue Schreibvorrichtung für plethysmographische Untersuchungen (Spirometer-Volumenschreiber). Arch. f. d. ges. Physiol. 139. 1911. S. 33.

Stursberg, H., Plethysmographische Untersuchungen bei Raynaudscher Krankheit. Sitzungsbericht der Niederrhein. Ges. f. Nat. u. Heilkunde. 1910. S. 5.

Vagt, Otto, Über die Herz- und Gefäßwirkung des Strophanthins bei gesunden und kranken Menschen. Med. Klin. 1909. S. 1858, 1895, 1938.

Veiel, Eberhard, Über die Bedeutung der Pulsform. Untersuchungen mit dem O. Frankschen Spiegelsphygmographen an gesunden und kranken Menschen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **105**. 1912. S. 249.

Verdelli, Camillo, Contribuzione allo studio dell'asfissia e gangrena simmetrica delle estremità. (Morbo di Raynaud.) Rivist. clin. **35**. 1896.

Weber, Ernst, Über die Ursache der Blutverschiebung im Körper bei verschiedenen psychischen Zuständen. I. Untersuchungen mit einem inneren (Darm-) Plethysmographen über Änderungen des Blutgehaltes der Bauchorgane. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1907. S. 293.

— Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper, insbesondere auf die Blutverteilung. Berlin. 1910.

— Plethysmographische Untersuchungen bei körperlicher Arbeit. Erwiderung auf Geißler und Zybell. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 1891.

— Zur fortlaufenden Registrierung der Schwankungen des menschlichen Blutdruckes durch Bewegungsvorstellung. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1913. S. 205.

— Die Behandlung der Folgezustände von Gehirnerschütterung. Med. Klin. 1915. S. 474.

— Die diagnostisch-therapeutische Ausnutzung meiner Methode der Funktionsprüfung der Gefäßnerven. II. Über schädliche Einflüsse der Heißluftbehandlung von Verwundungen auf das Nervensystem und ihre Verhütung. Med. Klin. 1915. S. 613.

— — — III. Die schädigende Wirkung von Operationen in Narkose und Lokalanästhesie auf das Zentralnervensystem und ihre Beseitigung. Med. Klin. 1915. S. 991.

— — — IV. Eine neue Methode der Funktionsprüfung des Herzens. Med. Klin. 1916. S. 612.

— Über eine neue Untersuchungsmethode bei Herzkrankheiten. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **18**. 1916. S. 325.

— Die Wirkung natürlicher und künstlicher Kohlensäurebäder sowie der Hochfrequenzbehandlung bei Herzkranken, kontrolliert durch die plethysmographische Arbeitskurve. Deutsche med. Wochenschr. 1918. S. 1234.

— — — Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **8**. 1919. S. 1.

Weiland, Über den Einfluß von kohlensäurehaltigen Bädern auf die Blutverteilung im menschlichen Körper. Dissert. Tübingen 1905.

Winternitz, W., Die Hydrotherapie auf physiologischer und klinischer Grundlage. 2. Aufl. Wien und Leipzig. 1890.

— Physiologische Grundlagen der Hydro- und Thermotherapie. Stuttgart. 1906.

Als Plethysmographie bezeichnet man nach dem Vorschlag A. Mossos die Verfahren, mit denen Volumschwankungen von Organen und Körperteilen graphisch registriert werden können. Seinen ursprünglich zur Messung von Volumänderungen der ausgeschnittenen Niere verwandten Apparat, den Plethysmograph, (von *πληθύνω* vermehren) benutzte Mosso später in entsprechender Modifikation dazu, die zirkulatorisch bedingten Volumänderungen der menschlichen Hand und des Vorderarms aufzunehmen. Ähnliche erfolgreiche Versuche mit einer freilich noch sehr primitiven Vorrichtung hatte vor Mosso schon Piégu (1846) veröffentlicht. Piégu versenkte ein

Leichenbein in ein bis zum Rand mit Wasser gefülltes Gefäß; injizierte er dann Flüssigkeit in die Arterien, so lief das Wasser über. Piégu folgerte daraus, daß auch am Lebenden jede Blutwelle, die das Herz in die Arterien wirft, meßbare Volumänderungen der Extremitäten hervorrufen würde. Um diese sichtbar zu machen, schloß er die Extremität eines Menschen in ein mit Wasser gefülltes Gefäß ein und dichtete die Öffnung des Gefäßes gegen den Arm ab. Bei jeder Systole des Herzens stieg dann der Wasserspiegel in einer mit dem Gefäß verbundenen senkrecht stehenden Röhre und sank bei der Diastole. (Grützner hat kürzlich einen ganz ähnlichen einfachen Apparat zur Demonstration der Kaliberschwankungen des Fingers angegeben.)

Piégus Gedanke ist dann später von Chelius, Fick, Buisson, Mosso, François-Franck u. a. konstruktiv weiter ausgebildet und vervollkommt worden. Eine historische Übersicht der älteren Versuche gibt François-Franck.

Die ersten graphischen Aufzeichnungen gelangen Buisson. François-Franck benutzte zur Registrierung eine Mareysche Kapsel, wie sie auch heute noch vielfach in Gebrauch ist, Fick bei seinem Apparat einen Wassermanometer mit Schwimmer.

Die Grundform aller Apparate ist die gleiche: Jeder Plethysmograph besteht aus einem starren, an einem Ende offenen Gefäß von einer der Extremität entsprechenden Form, das an der Durchtrittsstelle der Extremität abgedichtet wird. Mit diesem Aufnahmeapparat ist eine Registriervorrichtung, die die Volumkurve auf einem Kymographion aufzeichnet, verbunden. Beim Menschen werden meist die Volumschwankungen des Vorderarms untersucht; das Plethysmographengefäß ist dementsprechend zylindrisch gestaltet. Um die plethysmographische Kurve des Fußes aufnehmen zu können, hat Lehmann einen Glasstiefel angegeben. Einen sehr einfachen Fingerplethysmographen beschreibt Siebeck, einen dem Mossoschen Sphygmomanometer nachgebildeten Lewin.

Gelegentlich sind auch andere Körperteile plethysmographisch untersucht worden. So hat Weber die Änderungen des Ohrvolumens mittelst flacher, der Ohrmuschelform angepaßter Schalen aus Bleiblech, die durch ein Rohr mit dem Registrierapparat verbunden werden, verzeichnet. Die Schalen werden durch eine Binde befestigt und ihr Rand mit Vaselin gegen die Haut luftdicht abgeschlossen.

Auch die Volumschwankungen im Splanchnikusgebiet hat man zu registrieren versucht. Weber führt zu diesem Zweck in das Rectum einen Gummisack von 8 cm Durchmesser und 15 cm Länge ein, der so über ein Darmrohr festgebunden ist, daß er mit etwas Luft aufgeblasen werden kann. Durch Verbindung dieses sogenannten Darmplethysmographen mit einer Mareyschen Kapsel, erhielt Weber Kurven, die er auf eine wechselnde Blutfülle der Bauchorgane bezieht. Otfried Müller hat diese Vorrichtung dann modifiziert, indem er den Gummibeutel mit Wasser füllte und um den Leib der Versuchsperson ein Korsett legte, um auf diese Weise einen möglichst starrwandigen Abschluß der Bauch-

höhle zu erzielen. Bei dem Müllerschen Verfahren kommen in der Kurve im wesentlichen die Zwerchfellbewegungen zum Ausdruck. Müller meint, daß man die Blutfülle der Bauchorgane im allgemeinen zutreffend beurteilen könne, wenn man durch die Mittelpunkte der durch die Kurve verzeichneten Atemschwankungen eine wagrechte Linie legt. Steigt diese Linie an, so nimmt die Blutfüllung zu, fällt sie, so nimmt sie ab. Man wird freilich sowohl mit der Müllerschen wie mit der Weberschen Methodik nur ganz ungefähre Anhaltspunkte über die Schwankungen des Blutgehaltes in der Bauchhöhle erhalten. Zudem ist das Verfahren für Kranke recht unangenehm; es ist bisher auch nur selten angewandt worden.

Die Plethysmographie des Gehirns, die wiederholt an Kranken mit Schädeldefekten vorgenommen wurde, soll hier nicht erörtert werden. da sie klinische Bedeutung bisher nicht erlangt hat.

Die plethysmographische Kurve. In einer plethysmographischen Kurve sind, worauf schon die ersten Untersucher hingewiesen haben, verschiedene Niveauschwankungen erkennbar. Die steilen, kurzdauernden Erhebungen entsprechen den Herzkontraktionen und geben die einzelnen Volumpulse wieder; die langsamer erfolgenden Volumänderungen der Extremität kommen in einem Steigen oder Sinken der ganzen Kurve zum Ausdruck. Ferner sind flache, wellenförmige, von der Atmung verursachte Schwankungen und unter Umständen die Traube-Hering-Mayerschen Wellen als unregelmäßige von der Atmung unabhängige länger dauernde Undulationen sichtbar. Diese Wellen beruhen auf langsamen spontanen Schwankungen des Gefäßtonus.

Änderungen der Atmung, namentlich plötzliche Verstärkung der Inspiration oder Expiration können die Kurve in unberechenbarer Weise entstellen. Weber verlangt deshalb, daß in jedem Fall gleichzeitig mit dem Plethysmogramm die Atmung mittelst eines Pneumographen registriert werde.

Füllung und Registriervorrichtung der Plethysmographen. Die später angegebenen Plethysmographen unterscheiden sich von den älteren Modellen teils durch die Art ihrer Füllung teils durch die Registriervorrichtung.

Die Apparate von Piégu, Fick, Chelius, Mosso u. a. waren mit Wasser gefüllt. Das (meist zylindrische) Plethysmographengefäß, das die Extremität aufnahm, wurde gegen die Haut durch eine Kautschukmanschette abgeschlossen. Auch in den Zylinder einstülpbare Gummiärmel sind verwandt worden. Otfried Müller benutzt als Abschluß aufblasbare Gummimanschetten in verschiedenen Größen je nach dem Armumfang. Straßburger bewirkt die Dichtung mittels Gummibinden; die Bindentouren werden sehr stramm um den Rand des Plethysmographen angezogen, so daß der überstehende Teil der Binde sich umkippt und rechtwinklig zum Arm abschließt. Der Rand der Binde soll den Konturen des Armes folgen, ohne stärker zu drücken.

Die Abschlußvorrichtung muß jedenfalls wasserdicht sein, darf aber andererseits keine Kompression der Venen und damit eine Stauung her-

vorrufen. Das ist nicht leicht zu erzielen. Diese Schwierigkeiten und möglichen Fehlerquellen vermeidet der Plethysmograph von A. Lehmann, der im Prinzip dem Mossoschen Sphygmomanometer nachgebildet ist; er besteht aus einem Metallzylinder, in den ein vorn geschlossener Sack aus dünnem Gummi eingestülpt ist. Die Extremität wird in das freie Ende des Gummisackes gesteckt, und dann der Zylinder durch einen seitlich angebrachten Tubus mit Wasser gefüllt. Durch den Druck des Wassers legt sich der Gummisack der Extremität glatt an und überträgt alle Volumschwankungen auf die Wassermasse. In den Zylinder ist ein Steigrohr eingesetzt, an dessen Öffnung ein Registrierapparat angeschlossen wird. Der Lehmannsche Apparat hat also eine gemischte Wasser-Luftfüllung. Um Verschiebungen des Arms im Plethysmographen möglichst zu vermeiden, ist eine Ellenbogenstütze angebracht, die den Arm fixiert.

Das gleiche Prinzip wie Lehmann haben auch Hallion und Comte bei der Konstruktion eines Fingerplethysmographen benutzt.

Der sehr handliche Lehmannsche Plethysmograph hat den Nachteil, daß bei Volumzunahme des Arms und der dabei erfolgenden Drucksteigerung im Plethysmographenzylinder die Gummimembran an der Eintrittsstelle des Arms in den Plethysmographen vorgewölbt wird und bei Volumverminderung sich wieder zurückzieht. Auf diese Weise wird, worauf O. Müller mit Recht hingewiesen hat, nur ein Teil der Gefäßreaktionen verzeichnet. Man kann diesen Fehler verringern, wenn man zwischen Arm und Öffnung des Zylinders einen starrwandigen Abschluß durch einen eingelegten Holz-, Suberit- oder Metallring von passender Größe schafft (Nicolai und Stähelin). Dünner hat kürzlich einen verstellbaren Abschlußring angegeben, der der Dicke des Arms angepaßt werden kann.

Reine Luftfüllung*) des Plethysmographen verwandten Garten, Brodmann u. a.

Welche Füllungsart am zweckmäßigsten ist, hängt davon ab, ob mehr Wert auf die Darstellung des einzelnen Volumpulses oder mehr auf die langsamen Schwankungen des Extremitätenvolumens gelegt wird.

Ist der Plethysmograph mit Luft gefüllt, so wird zwar die Form der einzelnen Pulse leidlich zum Ausdruck kommen, nicht aber länger dauernde vasomotorische Kaliberschwankungen, da die Luft kompressibel ist. Die reine Wasserfüllung eignet sich wieder in erster Linie zur Darstellung allmählicher Volumschwankungen; die einzelnen Volumpulse werden wegen der Trägheit der Wassermasse zum Teil entstellt wiedergegeben.

Ein besonders zur Darstellung der Pulsform geeigneter Apparat ist der Mossosche Hydrosphygmograph, bei dem der Plethysmographenzylinder mit einer Wasserstandsflasche in Verbindung steht. Die langsamen Volumänderungen gleichen sich dadurch aus, daß Wasser aus der Flasche zu oder abfließt, so daß das Niveau im Steigrohr konstant bleibt.

---

*) Die Tachographie ist in der vorliegenden Arbeit nicht behandelt.

Zur Registrierung wird, wie erwähnt, seit François-Franck häufig die Mareysche Kapsel benutzt. Sie ist zwar in der Anwendung sehr bequem, gibt aber nur die Form des einzelnen Volumpulses leidlich getreu wieder, nicht aber die langsamen Volumschwankungen der Extremität, da sie kein reiner Volumschreiber, sondern ein Gemisch von Druck- und Volumschreiber ist. Stärkere Schwankungen im Kaliber der Extremität bedingen eine nicht unerhebliche Spannung der Gummimembran, die wiederum zu einer Drucksteigerung im ganzen System führt. Die Benutzung großer, locker bespannter Kapseln ist deshalb jedenfalls anzuraten. Zur quantitativen Messung der Größe der Volumänderungen ist die Mareysche Kapsel ungeeignet.

Die Nachteile des Mareyschen Tambours haben eine Reihe anderer Registrierapparate, die für plethysmographische Untersuchungen angegeben worden sind, nicht. Schon Fick verwandte ein Wassermanometer mit Schwimmer, Mosso eine ähnliche Schreibvorrichtung, die aber sehr viel Reibung hatte. Reine Volumschreiber sind die sogenannten Piston-Rekorder, die teils mit Luft, teils mit Wasser- oder Petroleumfüllung konstruiert wurden. (Lombard und Pillsbury, Ellis, Johannson und Tigerstedt). O. Müller gab einen Schreiber an, bei dem ein Schwimmer in einer Petroleumschicht hin und her gleitet, der sich leicht eichen läßt, Schlayer einen ähnlichen Registrierapparat für sehr kleine Schwankungen. Auch der Bellows-Rekorder von Brodie, ein kleiner Blasebalg aus dünnstem Gummi oder Kalbsperitoneum, ist ein reiner Volumschreiber.

Die Piston-Rekorder sind aber entweder zu unempfindlich oder werden leicht undicht, ebenso die Bellows-Rekorder; die Schreibvorrichtungen O. Müllers und Schlayers arbeiten nicht rein isotonisch, d. h. der Schreibhebel behält nicht bei jeder Stellung des Kolbens seine Stellung bei. Straßburger hat deshalb speziell für plethysmographische Zwecke seinen Registrierapparat nach dem Prinzip des Spirometers konstruiert; dieser „Spirometer-Volumschreiber“ gibt langsame Volumänderungen proportional richtig wieder. Postma verwendet einen Schwimmer, dessen Bewegungen photographisch registriert werden. Photographische Registrierung erfordert auch die Seifenblase, die Garten zur Verzeichnung von Volumschwankungen benutzt hat.

Die anfänglich viel studierte Änderung der Pulsform unter dem Einfluß verschiedener — meist thermischer — Reize (François-Franck, A. Mosso, Winternitz u. a.) hat klinisch wichtige Ergebnisse nicht gezeitigt.

Aus der Größe der einzelnen Elevationen auf eine Beschleunigung oder Verlangsamung der Zirkulation in dem betreffenden Teil zu schließen, wie es Winternitz will, ist nicht angängig. Die plethysmographische Kurve gibt nur einen Ausblick über die Änderung der Zirkulationsgeschwindigkeit in den peripheren Arterien, nicht über die Geschwindigkeit der Zirkulation in den Capillaren und Venen (Matthes).

Für die Klinik viel fruchtbringender ist das Studium der langsamen Volumänderungen geworden, die namentlich seit Mosso auf

den wechselnden Zustand der Gefäßmuskulatur bezogen werden. Man wird freilich Volumschwankungen der Extremität nur unter der Voraussetzung als direkten Ausdruck wechselnder Arterienfüllung ansehen dürfen, daß der venöse Abfluß konstant bleibt. Ob dieses für den einzelnen Puls von Garten nachgewiesene Verhalten auch bei länger dauernden Volumenänderungen immer zutrifft, ist zweifelhaft. Venendruckmessungen, die gleichzeitig mit der Armplethysmographie angestellt wurden, scheinen dagegen zu sprechen. (Rosenow.) Auch die im Plethysmographen eingeschlossenen Capillaren können die Kurve beeinflussen. Spezielle Untersuchungen darüber sind allerdings bisher nur vereinzelt angestellt (s. u. Strasburger).

Ebenso wenig weiß man Genaueres, inwieweit Änderungen im Lymphstrom auf die Kurve einwirken (Heubner).

Unter Berücksichtigung aller dieser Faktoren dürfen aber ausgesprochene Schwankungen der plethysmographischen Kurve darauf bezogen werden, daß das Verhältnis des arteriellen Zuflusses zum venösen Abfluß sich geändert hat.

Die praktisch-klinische Verwertung der Plethysmographie ist nun leider abgesehen von den technischen Schwierigkeiten dadurch sehr erschwert, daß die Kurven nicht nur durch körperliche, sondern auch durch psychische Reize beeinflußt werden.

Mit derartigen Veränderungen der Blutverteilung bei psychischen Reizen haben sich zahlreiche Autoren befaßt. (Vgl. u. a. Berger, Weber, Schackwitz.) Eine ausführliche Darstellung der in Frage stehenden komplizierten Verhältnisse gibt Weber in seiner Monographie, eine Kritik der plethysmographischen Methodik für diese Zwecke Schackwitz. Die wichtigsten Affekte in ihrer Wirkung auf das Plethysmogramm sind in der nachstehenden dem Weberschen Buch entnommenen Tabelle verzeichnet.

+ bedeutet Zunahme, − Abnahme der Blutfülle des betreffenden Körperteils.

	Gehirn	Äußere Kopfteile	Bauchorgane	Glieder und äußere Teile des Rumpfes
Bei Entstehung von Bewegungsvorstellung (mit oder ohne Ausführung der Bewegung)	+	−	−	+
Bei geistiger Arbeit . . .	+	−	+ +	−
Bei Schreck	+	−	+	−
Bei Lustgefühlen	+	+	−	+
Bei Unlustgefühlen . . .	−	−	+	-
Im Schlaf	+		−	+

(Aus Weber, Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper, Berlin 1910.)

Bei jeder plethysmographischen Untersuchung muß man deshalb sorgfältig für Fernhaltung aller unerwünschten Reize sorgen, eine Forderung, die am Krankenbett oft schwer, zuweilen überhaupt nicht erfüllbar ist.

Der Einfluß thermischer Reize und der Bäder auf das Plethysmogramm.

Vielfach ist die Einwirkung von Wärme und Kälte auf die plethysmographische Kurve untersucht worden. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind namentlich als Grundlage für die Anwendung hydrotherapeutischer Maßnahmen praktisch wertvoll geworden.

Nach direkter Abkühlung des im Plethysmographen liegenden Armes sinkt sein Volumen, nach Wärmeapplikation steigt es. Ein proportionales Verhältnis zwischen den Wärme- und Kältegraden und der Volumverminderung besteht nicht (Mosso, François-Franck). O. Müller zeigte aber später, daß doch, wenn alle andern psychischen und äußern Reize ausgeschaltet werden, die Stärke der Reaktion der angewandten Temperatur direkt proportional ist. — Niedrige Temperaturen unter 18° bis 12° veranlassen sogleich tonischen Krampf der Gefäße (Amitin). — Die thermischen Fernwirkungen hydriatischer Reize hat Lommel untersucht. Lommel fand, daß ein lokaler, am Oberarm angebrachter Kältereiz (Wasser von 0°) zu jähem Absturz der plethysmographischen Unterarmkurve führt, während Warmreize von etwa 40° eine vorübergehende Erweiterung der Peripherie zur Folge hatten. Temperaturen über 50° wirken ähnlich wie Kälte, indem sie kurzdauernde Verengerung der Gefäße hervorrufen.

Die Gefäßverengerung bei Kälteeinwirkung betrifft nicht nur den abgekühlten Arm, sondern auch den anderen in indifferenter Flüssigkeit befindlichen (konsensuelle Reaktion). Mosso hielt deshalb die Gefäßkontraktion für einen rein reflektorischen Vorgang. (Genauere Erörterung dieser Fragen bei Matthes, Winternitz, Strasburger, O. Müller.)

Tiefe und oberflächliche Gefäße können sich beim gleichen Kältereiz verschieden verhalten: Die sekundäre Rötung des im Plethysmographenzylinder liegenden Armes kann bei starker Abkühlung früher eintreten als die Volumvermehrung. Die oberflächlichen Hautgefäße sind also bereits gelähmt und erweitert, während die zuführenden Arterien noch kontrahiert sind. Im heißen Wasser blieb nach Amitins Untersuchungen der Arm rot, trotz einer durch einen physischen Reiz herbeigeführten Volumverminderung. Hier müssen sich also die tiefen Gefäße reflektorisch verengt haben, während die oberflächlichen weit blieben (Matthes).

Eine große Reihe von Arbeiten beschäftigte sich mit dem Einfluß thermischer Reize auf die Blutverteilung.

Winternitz sah, daß das Armvolumen erheblich zunimmt, wenn die betreffende Person in ein kaltes, abnimmt, wenn sie in ein warmes Sitzbad gesetzt wird. Er schließt daraus, daß die Kontraktion der geräumigen Gefäßprovinzen des Beckens und der Bauchorgane Blut in die Peripherie verdrängt und umgekehrt im warmen Sitzbad Blut aus diesen Partien zu den peripheren Körperteilen abgeleitet wird. Nach Bruns und O. Müller wirkt dagegen ein warmes oder kaltes Sitzbad nicht anders wie jeder andere entsprechende thermische periphere Reiz. Die

entgegengesetzten Resultate Winternitz' sind, wie O. Müller mit Recht betont, wohl dadurch zu erklären, daß die Beobachtungszeit viel zu kurz war. Auch Strasburger bestätigte O. Müllers Ergebnisse.

Die Blutverschiebungen bei der Einwirkung hydriatischer Reize zwischen entfernten Körperregionen hat dann namentlich O. Müller mittelst gleichzeitiger Plethysmographie von Arm und Bein studiert. Bei thermischer Reizung der Körperoberfläche reagiert nach diesen Untersuchungen die ganze Peripherie bei genügend starkem Reiz gleichsinnig, d. h. beim Kältereiz durch Gefäßverengerung, beim Wärmereiz durch Erweiterung.

Auch ein thermischer Reiz vom Magen-Darmkanal aus (kalter oder warmer Trunk) löst eine Gefäßschwankung in den Extremitäten aus. Zwischen den Gefäßen der Bauchhöhle und denen der Extremitäten besteht ein Blutaustausch kompensatorischer Art, derart, daß Gefäßkontraktion des Magen-Darmkanals das Blut aus den Bauchorganen in die Extremitäten hinübertreibt, und daß anderseits bei einer Gefäßerweiterung der Bauchgefäße die vermehrte Füllung durch eine Blutverminderung der Extremitäten ausgeglichen wird.

Auch für den Menschen gilt also das Dastre-Moratsche Gesetz des Antagonismus zwischen Splanchnikusgebiet und Peripherie; freilich nicht in jedem Fall: so lösen Wärme- und Kältereize von der Haut aus gleichsinnige Reaktionen in der Milz und in den Nieren aus (Strasser). Die Gefäße des Gehirns reagieren bei Kaltreizen gleichsinnig mit denen der äußeren Haut (Strasburger, Weber), während die Gefäße der Kopfhaut sich umgekehrt verhalten. Auch Müller selbst betont neuerdings, daß von dem Dastre-Moratschen Gesetz zahlreiche Ausnahmen vorkommen.

Recht wichtige Aufschlüsse hat die Plethysmographie bei der Analyse der Bäderwirkung ergeben. Ausgedehnte Untersuchungen über die Wirkung von Bädern auf die Blutverteilung verdanken wir namentlich O. Müller und Strasburger. Die angewandte Methodik, soweit sie als plethysmographische an dieser Stelle zu berücksichtigen ist, war die, daß ein Arm der betreffenden Versuchsperson vor oder während des Bades plethysmographiert wurde. Der Plethysmographenzylinder befand sich dabei entweder außerhalb oder innerhalb des Badewassers.

Es zeigte sich, daß in einfachen Wasserbädern unter 34° sich alle peripheren Strombahnen verengern, die Darm- und Hirngefäße sich reaktiv erweitern. Bäder oberhalb des Indifferenzpunktes von 34° haben die umgekehrte Wirkung. Zu einer Verengerung der Peripherie führen auch die hydroelektrischen Bäder (siehe weiter unten).

Strittig ist die Wirkung der indifferenten Kohlensäurebäder auf den Kreislauf und die Blutverteilung. Zwei Anschauungen stehen sich hier gegenüber. Müller und seine Schüler fanden im Kohlensäurebad eine Senkung der plethysmographischen Kurve, die sie auf eine Kontraktion der peripheren Gefäße beziehen (Müller, Dinkelacker, Weiland). Die rasch entstehende Hautrötung halten sie für ganz oberflächlich. Nach Dinkelacker, der unter Müllers Leitung das

Verhalten der Armvolumkurve und der Bauchgefäße in indifferenten Kohlensäure-Solbädern prüfte, bewirken diese Bäder ebenso wie andere Gasbäder auf reflektorischem Wege eine leichte Kontraktion der peripheren Arterien.

Kohlensäurebäder von differenter Temperatur werden in ihrer Kreislaufwirkung vollständig von der absoluten Temperatur des Bades bestimmt. Liegt diese unterhalb des Indifferenzpunktes, so kontrahieren sich die peripheren Arterien im Kohlensäurebad nicht anders, wie im einfachen Wasserbad. Die inneren Gefäße erweitern sich kompensatorisch. Das Kohlensäurebad stellt mithin durch Erhöhung der Widerstände in der Peripherie um so stärkere Mehranforderungen an das Herz, je kühler seine Temperatur ist. Munk fand mit allerdings anfechtbarer Methodik (Hirschfeld) keinen Einfluß der Gasreize im CO_2-Bad auf die periphere Blutfülle.

Gegen die Folgerungen Müllers hat Strasburger schwerwiegende Einwände gemacht. Die Kurven, die Müller für beweisend hält, geben, wie Strasburger betont, gar nicht den Tonus der im Bade befindlichen Körperoberfläche wieder, sondern lediglich der im Plethysmographenzylinder befindlichen Extremität, auf die die Kohlensäure des Badewassers direkt nicht einwirken kann. Die Müllersche Versuchsanordnung bestimmt mithin nur den reflektorisch bedingten Teil der Gesamtgefäßeinwirkung, die lokale erweiternde Wirkung der Kohlensäure kommt in den Müllerschen Kurven nicht zum Ausdruck. Müllers Behauptung, daß die Hautrötung nur oberflächlich sei, entbehrt also der Grundlage. (Der Versuch, den Plethysmographenzylinder selbst mit dem gashaltigen Badewasser zu füllen (Weiland), führt selbstverständlich zu ganz falschen Resultaten, da die Gasbläschen an sich die Kurve zum Steigen bringen.) Daß eine kapillare Hautrötung aber sehr erhebliche Ausschläge bedingen kann, hat Strasburger direkt durch Reizung der Armhaut mittels Senfspiritus nachgewiesen.

Kohlensäurehaltige Solbäder und einfache kohlensäurehaltige Bäder von indifferenter Temperatur erweitern die Gefäße, wobei die Hautgefäße jebenfalls wesentlich mit beteiligt sind, und verringern so die Herzarbeit (Strasburger). Ein indifferentes Kohlensäurebad bedeutet also nicht, wie Müller meint, eine Übung für das Herz, sondern eine Schonung.

Der O. Müllerschen Versuchsanordnung wirft auch Hirschfeld erhebliche methodische Fehler vor: Da der Plethysmographenzylinder sich unterhalb des Wasserspiegels befand, sind Änderungen des registrierten Kurvenniveaus zum Teil einfach auf Temperaturschwankungen der Flüssigkeit im Plethysmographen zu beziehen. Die Kurven werden weiter dadurch entstellt, daß die Abschlußmanschette des Zylinders durch den Druck des in der Badewanne auf ihr lastenden Druckes in den Zylinder hineingedrückt wird.

Auch Hirschfeld fand, daß die spezifische Wirkung des kohlensäurehaltigen Bades im Vergleich zum Wasserbad in einer Erweiterung der peripheren Gefäße besteht und daß von einer durch Kohlensäure bedingten Kontraktion der peripheren Gefäße, wenn kein Kältegefühl besteht, keine Rede

sein kann, wenigstens nicht bei den untersuchten Temperaturgraden von 40 bis 29°. Nach diesen Untersuchungen würde sogar das kühle Kohlensäurebad eine Erweiterung der peripheren Gefäßgebiete bedingen. Es wirkt wie ein einfaches Wasserbad von absolut höherer Temperatur (Franz Müller). Auch in den natürlichen Kohlensäurebädern (Nauheim) wird der Gefäßtonus herabgesetzt und dementsprechend werden die Widerstände im Kreislauf verringert. Dieser gefäßerweiternde Einfluß zeigte sich sowohl bei den natürlichen Nauheimer Bädern der wärmeren Quelle, die ungefähr den indifferenten Süßwasserbädern entsprechen, wie auch bei der kühleren Quelle (M. Meyer).

Der Streit zwischen der Strasburgerschen und O. Müllerschen Anschauung kann jetzt als entschieden angesehen werden, nachdem Müller selbst in letzter Zeit auch im indifferenten Kohlensäurebad gelegentlich „scheinbar auch das Gegenteil von Tonisierung der Peripherie" beobachtet hat.

Bei Sauerstoffbädern vermißte Munk jede Wirkung auf das Armvolumen, Kommerell fand dagegen in indifferenten Sauerstoffbädern eine leichte Gefäßkontraktion in der Peripherie. Kühle O-Bäder kontrahieren die Gefäße.

Plethysmographische Untersuchungen über die Wirkung von Herz- und Gefäßmitteln.

Plethysmographische Untersuchungen über die Wirkung von Herz- und Gefäßmitteln sind bisher beim Menschen nur vereinzelt angestellt worden.

In der plethysmographischen Kurve kann die Wirkung mancher Vasomotorenmittel gut zum Ausdrack kommen; so ergabeu die subcutane Injektion von 0,01 bis 0,02 g Natr. nitrosum eine deutliche Vermehrung und solche von 0,3 g Coff. natr. salicyl. eine Abnahme des Armvolumens (Eychmüller).

Beim Normalen ist die intravenöse Injektion von 1 mg Strophanthin (Böhringer) und Digalen (intravenös) ohne Einfluß auf das Armplethysmogramm; die Bauchgefäße zeigen keinerlei Veränderungen ihres Kalibers. Auch bei dekompensierten Herzkranken bleibt trotz guten therapeutischen Effektes das Kaliber der Armgefäße das gleiche (Otfried Müller, Vagt, Eychmüller, Rosenow). Die $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde nach der Einspritzung angestellte Eisreaktion (s. u.) ergab den gleichen Kontraktionsgrad der Arterien, wie er vorher durch die psychische Reaktion des Einstiches erzielt worden war.

Hirschfeld fand nach subcutaner Injektion von Vasotonin bei einem Kranken mit Schädeldefekt eine Erweiterung der Hirn- und Armgefäße. Das Vasotonin prüften auch Franz Müller und Fellner mit plethysmographischer, allerdings ganz unzureichender Methode; sie nahmen an demselben Kranken vor und nach der Behandlung (monatelanges Intervall!) Armplethysmogramme auf, aus denen sie eine Gefäßerweiterung entnehmen wollen. Ein Vergleich der zu verschiedenen Zeiten aufgenommenen Kurven ist natürlich nicht angängig. Stähelin erhielt

bei subcutaner Vasotoninanwendung in einigen Fällen Veränderungen der Volumkurve, die er als Erweiterung der Armgefäße deutet. An den abgebildeten Kurven sind allerdings sicher auf das Mittel zu beziehende Schwankungen nicht erkennbar.

Die Gefäßwirkung des stärksten bekannten Vasomotorenmittels, des Adrenalins, hat Rosenow beim Menschen plethysmographisch untersucht. Er fand nach intramuskulärer Adrenalininjektion beim Gesunden eine kurzdauernde Zunahme des Vorderarmvolumens (Abb. 1), der oft eine längere Volumabnahme folgt. Die Volumzunahme der Extremität ist nicht durch Abflußbehinderung des Venenblutes aus den Armgefäßen bedingt. Sie kommt dadurch zustande, daß die Gefäße des Splanchnikusgebietes der vasokonstriktorischen Wirkung des Adrenalins stärker unterliegen, als die Gefäße der Peripherie. Das infolge der Verengerung aus den an Masse und Kraft überwiegenden Splanchnikusgefäßen herausgeworfene Blut dehnt passiv die auf die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins weniger ansprechenden Gefäße der Extremitäten. Die Kurven beweisen gleichzeitig die ungemeine Flüchtigkeit der Adrenalinwirkung; sie zeigen, wie wichtig es ist, die Injektion häufig zu wiederholen oder das Adrenalin mit Substanzen, die die Wirkung verlängern, wie die Hypophysenextrakte, zu kombinieren.

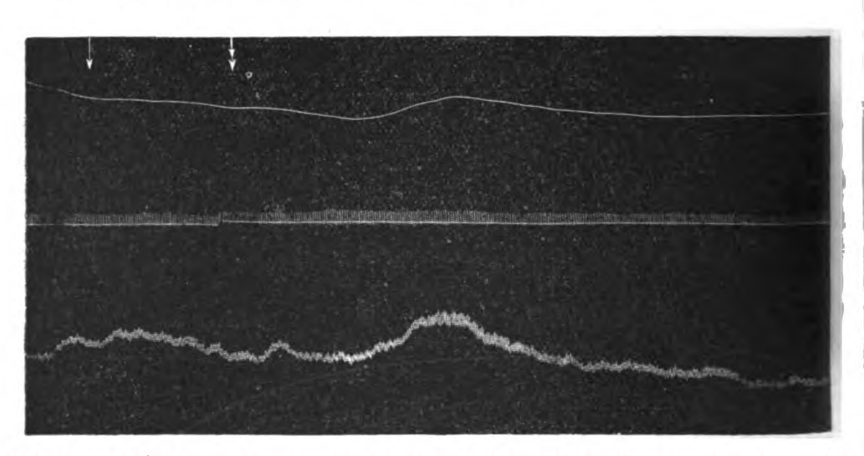


Abb. 1. Bei ↓ 1 mg Suprarenin intramuskulär. Obere Kurve: Druck in der linken V. mediana. In der Mitte Zeit (Sek.). Untere Kurve Plethysmogramm des l. Unterarms.

Auch die Gefäßwirkung des Pituglandols und anderer Hypophysenextrakte läßt sich beim Menschen plethysmographisch nachweisen; sie ist anscheinend ähnlich wie die des Adrenalins, nur erheblich schwächer (Rosenow).

Der Einfluß elektrischer Ströme auf das Plethysmogramm.

Schon François-Franck hatte festgestellt, daß Induktionsströme auf das Plethysmogramm der Hand einwirken; sie verursachen eine

Volumverminderung, die François-Franck auf eine Reizung der Vasokonstriktoren bezieht.

Geißler untersuchte den Einfluß verschiedener elektrischer Reize auf die Blutverteilung im menschlichen Körper. Eine Elektrode befand sich im Plethysmographenzylinder, die andere wurde im Nacken aufgesetzt oder es wurden im Vierzellenbad der linke Arm und beide Füße in die Badegefäße gestellt, während die Plethysmographenlelektrode mit dem Leitungsdraht für das Gefäß des rechten Armes verbunden wurde. Geprüft wurden auf diese Weise galvanische, faradische und Wechselströme. Alle Arten elektrischer Reize riefen eine negative Volumschwankung der Gefäße hervor, die von der Stärke des elektrischen Reizes abhängig ist, wobei aber individuell Schwankungen bestehen. Ein Unterschied in der Wirkung auf die Blutverteilung zwischen Anode und Kathode war nicht vorhanden. (Geißler).

Steffens sah im indifferenten Vierzellenbad bei Verwendung des galvanischen Stromes stets einen Abfall der Volumkurve des Arms. Diese Gefäßkontraktion war unabhängig von der Richtung des galvanischen Stromes. Auch den faradischen Strom hat Steffens in gleicher Weise geprüft, doch sind seine Ergebnisse nicht zu verwerten, da durch den Strom im plethysmographierten Arm Muskelkontraktionen ausgelöst wurden, die an sich zu starken Entstellungen der Kurven führen (Otfried Müller).

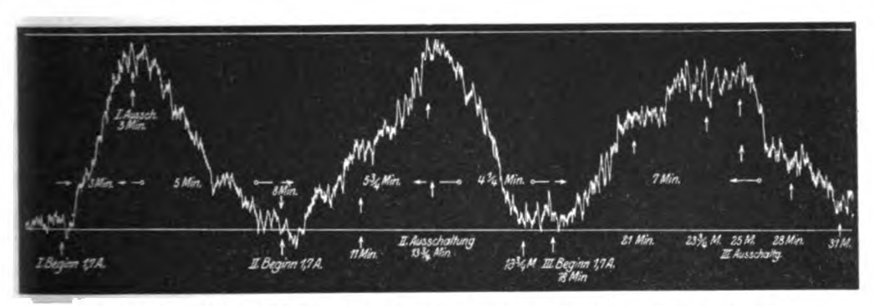


Abb. 2. Wirkung des Kondensatorbettes auf die Blutverteilung. (Nach Schittenhelm.)

Sehr intensiv ist die Wirkung der Hochfrequenzströme auf die Blutverteilung. Bei einer Versuchsperson fand Schittenhelm auf dem Kondensatorbett schon $^1/_2$ bis 2 Minuten bei einer Stromstärke von 1,7 Amp., daß eine deutliche und allmählich zunehmende Verschiebung des Blutes nach der Oberfläche erfolgte. Die Volumzunahme des Vorderarms erreichte in relativ kurzer Zeit sehr hohe Grade (9 bis 11 ccm), nach Unterbrechung der Stromzufuhr ging das Armvolumen auf die normale Höhe wieder zurück. Die Volumzunahme bei Einschalten des Stroms erfolgte viel früher, als eine Temperatursteigerung überhaupt in Frage kommt, kann also nicht auf thermische Einflüsse zurückgeführt werden. Bei Wiederholungen in kurzen Zeitabständen war die Reaktion der peripheren Gefäße langsamer und weniger intensiv

(siehe Abb. 2), was vielleicht als eine Erlahmung der Reaktionsvorrichtung mit der intensiveren Wärmestauung zu erklären ist.

Das Plethysmogramm bei vasomotorisch-trophischen Neurosen und Nervenkrankheiten.

Nachdem die leichte Beeinflußbarkeit der Gefäßweite durch psychische Reize beim Gesunden erwiesen war (s. o.), lag es nahe, das Verhalten der Gefäße bei denjenigen Erkrankungen, deren sichtbares Hauptmerkmal ein abnormes Vasomotorenspiel ist, den Angioneurosen, zu prüfen.

Derartige Untersuchungen sind zuerst von italienischen Autoren (Verdelli, Castellino und Cardi) bei der Raynaudschen Krankheit angestellt worden. Verdelli beobachtete Schwankungen des Gefäßtonus. Castellino und Cardi fanden im Anfall einen Torpor der Gefäßreflexe, verursacht durch einen Dauerspasmus der Hauptgefäße, den sie als zentral bedingt ansahen.

Mit besserer Methodik (O. Müller) untersuchte dann später Hans Curschmann das funktionelle Verhalten der Gefäße bei verschiedenen trophischen und vasomotorischen Neurosen.

Bei der Raynaudschen Krankheit und der Sklerodermie mit Raynauderscheinungen fehlten an den Arterien der erkrankten Extremitätenenden dauernd bei sehr verschiedenen Graden des Leidens und verschiedenen Altersstufen die normalen Gefäßreaktionen auf Wärme und Kälte; zuweilen trat eine paradoxe Reaktion im Sinne einer Gefäßverengerung nach Wärmeanwendung auf.

Curschmann hatte ursprünglich die Ansicht vertreten, daß bei den genannten Erkrankungen wahrscheinlich eine dauernde Zustandsänderung, eine Tonussteigerung, vorliegt. Er hat aber später auf Grund der Untersuchungsergebnisse von Simons und Stursberg diese Annahme nicht aufrechterhalten können. Der Reaktionsverlust bei der Raynaudschen Krankheit ist nach Curschmann eine spezifische Erscheinung, eine primäre Gefäßinnervationsstörung, nicht etwa durch Atrophie der Gefäßmuskulatur bedingt.

Ähnlich verhielten sich Kranke mit intermittierendem Hinken. Auch bei den Akroparaesthesien vasokonstriktorischer Art fehlte konstant — auch im Intervall — jede thermische Reaktion. Aus dem gleichartigen Verhalten der Gefäße dieser Kranken mit dem bei Raynaud schließt Curschmann — wohl mit Recht — auf eine nahe Verwandtschaft dieser ganzen Gruppe von Neurosen.

Auch Phleps fand, daß auf der Höhe der Raynaudschen Krankheit jede Art von Reiz die Volumkurve unverändert ließ, während in der Rekonvaleszenz auf äußere Reize normale Volumschwankungen eintraten. Die im Anfall aufgenommene Kurve wird allerdings von dem Autor selbst nicht als beweisend angesehen, da während der Aufnahme heftige Schmerzen bestanden, die möglicherweise die andern Reize nicht zur Geltung kommen ließen.

Stursberg sah bei einer Kranken mit Raynaud und leichter Sklerodermie ein sehr unregelmäßiges Verhalten, bald normale Gefäßreaktion, bald nahezu völliges Fehlen der Kältereaktion, einmal paradoxe Gefäßverengerung auf Wärmereiz, die er für psychogen hält, da die Kranke die Wärme unangenehm empfand.

Bei einem Fall von Raynaudscher Krankheit fand O. Müller trotz mäßiger Rigidität so geringe pulsatorische und respiratorische Schwankungen der plethysmographischen Kurve wie bei schwerer Sklerose. Die thermischen Reaktionen fehlten vollständig.

In der letzten Zeit hat sich namentlich Simons um die Erforschung des in Frage stehenden Gebietes bemüht. Die angewandte Methodik unterschied sich von der der obenerwähnten Autoren vor allem dadurch, daß die Kranken sämtlich wochen- und monatelang, einzelne über ein Jahr hindurch immer wieder plethysmographisch untersucht wurden, und zwar stets im anfallsfreien Intervall. Die Gefäßreflexe auf Eis oder auf den zuweilen angewandten Essiggeschmackreiz fehlten, wie Simons — namentlich im Gegensatz zu Curschmann — feststellen konnte, bei demselben Kranken immer nur zeitweise, niemals dauernd. Die Kranken mit Raynaud hatten aber auch, vom Anfall abgesehen, sonstige erhebliche Anomalien ihrer Gefäßreflexe. Bei der gleichzeitigen Volumaufnahme beider Arme reagierten häufig die Gefäße beider Körperseiten auf denselben Reiz nicht wie beim Gesunden gleichsinnig, sondern verschieden; Simons bezieht dieses Fehlen der konsensuellen Reaktion auf eine Dissoziation der niederen Gefäßzentren. Bei den vasomotorisch-trophischen Neurosen besteht nach seiner Auffassung auch im Latenzstadium eine funktionelle Schwäche der nervösen Zentren, die sich im Schwanken der Reflexe, einer anderen Verarbeitung der Reize, einer rascheren Ermüdung usw. verrät; als stärkster Ausdruck der Funktionsstörungen ist vielleicht die erwähnte „Asynergie" der niederen Zentren auf periphere Reize anzusehen.

In einem Fall von Raynaudscher Krankheit bei einem Kinde fanden Hess und Gordin Störungen der Blutverschiebung durch Temperaturreiz bei Applikation des Reizes an entfernten Stellen; die direkte Reaktion der Gefäße auf die umgebende Temperatur war dagegen normal. Simons spricht diesen Ergebnissen allerdings jeden Wert ab, weil Hess und Gordin (ebenso wie früher Curschmann!) niemals gleichzeitig mit der plethysmographischen Kurve eine Atemkurve aufgenommen haben.

In origineller Weise gelang Simons plethysmographisch eine funktionelle Differenzierung einzelner gemischter Nerven auf ihren Gehalt an vasomotorischen Fasern. Er fand bei sehr oft wiederholter Plethysmographie des Arms, daß bei intaktem N. radialis und durchschnittenem oder verletztem Medianus und Ulnaris jede Gefäßreaktion auf Geschmacksreize und thermische Reize fehlte, während bei Lähmung des Nervus radialis und intaktem oder nur ganz leicht beschädigtem Medianus und Ulnaris die Gefäßreaktionen wie am nor-

malen Arm vorhanden waren. Mit Verwertung von Tierexperimenten schließt Simons aus diesem Verhalten, daß die Vasomotoren nur im Medianus und Ulnaris, nicht im Radialis verlaufen*).

Abgesehen von denjenigen Neurosen, bei denen die vasomotorischen Phänomene im Vordergrund stehen, haben auch manche andere funktionelle Nervenkrankheiten bezüglich ihrer Gefäßreflexe gewisse charakteristische Eigentümlichkeiten. „Neurastheniker sind Jongleure ihrer Vasomotoren" (Romberg). Bei Kranken mit Neurasthenie und Morbus Basedowii fand Citron häufig Umkehr der Gefäßreflexe auf psychische Reize. Den gleichen Befund hatte Breiger. Zuweilen fehlte jede Gefäßreaktion.

Die plethysmographische Untersuchung derartiger Kranken ist meist sehr schwierig, daß sie vielfach eine dauernde Gefäßunruhe zeigen.

Hirschfeld, der die Gefäßreflexe nach Kohlensäurebädern prüfte, fand nach dem kühlen Kohlensäurebad bei einem vasomotorisch normal reagierenden Menschen die kontralaterale Gefäßreaktion auf einen lokalen Kältereiz verstärkt, nach dem indifferenten und warmen Kohlensäurebad abgeschwächt. Der Neurastheniker zeigte dagegen perverse Gefäßreaktion. Bei ihm verstärkte ein warmes Kohlensäurebad den Gefäßreflex, ein kühles schwächte ihn ab.

Nur anhangweise sei hier erwähnt, daß auch bei den verschiedenen affektiven Psychosen die Volumkurve des Arms von verschiedenen Autoren studiert worden ist. So fand Küppers bei Dementia praecox Herabsetzung oder Fehlen der vasomotorischen Reaktionen auf psychische Reize; diese „reaktive Volumstarre" scheint durch eine dauernde Hemmung des Vasomotorenzentrums bedingt zu sein. (Vgl. auch Saiz, Leschke.)

Die Verwendung der Plethysmographie zur Bestimmung der Blutmenge.

Morawitz hat eine Methode zur Bestimmung der Blutmenge beim Menschen ausgearbeitet, die auf folgendem Prinzip beruht: Der blutleergemachte Arm wird in einen mit Wasser gefüllten Plethysmographen gebracht und dann die nach der Anämisierung angelegte Kompressionsbinde gelöst, so daß das Blut in die Extremität rasch einströmt. Die Größe der dadurch hervorgerufenen Volumzunahme wird durch eine Schreibvorrichtung aufgezeichnet und berechnet.

Im einzelnen ist das Verfahren folgendes: Der Arm wird einige Minuten senkrecht in die Höhe gehalten und darauf am Oberarm sehr schnell ein gewöhnlicher Gasschlauch mit mäßiger Kraft in zwei den Arm umgebenden Touren angelegt. Die beiden Schlauchenden werden durch eine breite Klemme mit starker

*) Daß besondere in den verschiedenen Nerven sehr verschieden zahlreiche und wirksame trophische Faserbündel anzunehmen seien, hatte Curschmann schon früher, gelegentlich der Demonstration eines Falles von leichter Läsion des Medianus mit schweren trophischen Störungen der Gelenke der Knochen und der Haut bei normalem elektrischen Verhalten der Muskeln, vermutungsweise angenommen.

Feder fixiert. Es ist notwendig, daß die Stelle, an die der Schlauch zu liegen kommt (etwa zwischen oberem und mittlerem Drittel des Oberarms) durch eine in ein paar Touren locker angelegte Leinenbinde geschützt wird. Auf diese Weise gelingt es, eine gleichmäßige und annähernd vollständige Entleerung des Arms zu erreichen. Die Anämisierung durch Einwicklung mittelst der Esmarchschen Binde hätte gegenüber der angegebenen Methode zwar den Vorteil, daß die Entleerung vollständiger wird, dafür aber die Nachteile, daß außer Blut Gewebsflüssigkeit verdrängt wird und daß meist eine sehr störende postanämische Hyperämie auftritt.

Der anämisierte Arm kommt sofort in einen Plethysmographen, dessen Zylinder eine Länge von 50 cm und einen Durchmesser von 11 cm hat. An seiner oberen Seite befinden sich Öffnungen zum Füllen und zum Anschließen der Schreibvorrichtung. Der Abschluß des Arms wird durch konisch geformte aufblasbare Gummimanschetten, die vor der Einführung des Arms gut mit Vaselin bestrichen werden, bewirkt. Damit der Arm ruhig gehalten werden kann, ist im Innern des Plethysmographen eine Querstange angebracht, und außerdem wird der Arm in der Gegend des Schultergelenks durch eine Stütze, die natürlich die Arterien nicht komprimieren darf, festgehalten. Der Plethysmograph wird mit Wasser von 34° gefüllt.

Als Schreibvorrichtung wurde ein Schwimmer benutzt, der die Ausschläge auf ungefähr $^1/_{10}$ reduziert. Die Schreibvorrichtung muß vor Beginn des Versuches luftblasenfrei ebenso wie der Plethysmograph mit Wasser gefüllt und geeicht werden. Bei dem verwandten Modell entsprach 1 ccm $^{10}/_{11}$ mm der Ordinatenhöhe am Kymographionpapier.

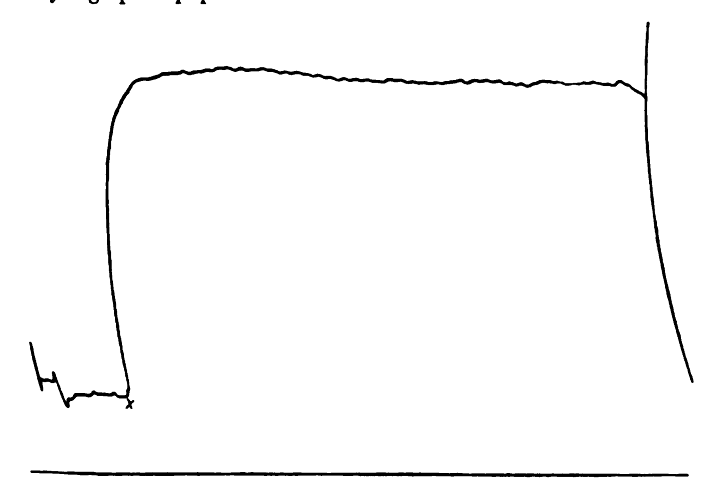


Abb. 3. Bestimmung der Blutmenge mit dem Plethysmographen. (Nach Morawitz.)

Liegt der anämisierte Arm im Plethysmographen, so läßt man bei langsamem Gang des Kymographions zunächst eine Nullinie schreiben, die vollständig horizontal verlaufen muß. Dann wird die Klemme, die den abschnürenden Schlauch festhält, schnell geöffnet, wobei sorgfältig eine aktive oder passive Bewegung des Arms verhindert werden muß. Nach Lösen des Schlauches steigt die Kurve fast im rechten Winkel an (s. Abb. 3), da das Blut mit großer Geschwindigkeit in den anämischen Arm stürzt; in wenigen Sekunden ist der Arm mit Blut gefüllt. Der Versuch wird abgebrochen, wenn der Arm einige Minuten sein Volumen genau beibehält, dann wird nach Abschluß des Zuleitungsrohres der Schreibvorrichtung das im Plethysmographen enthaltene Wasser in einen 3 Liter fassenden Meßzylinder abgehebert. Da der Plethysmograph 4,7 Liter Wasser faßt, läßt sich das

Armvolumen daraus berechnen; es schwankt in der Regel zwischen 2000 und 1300 ccm. Die Dauer eines Versuches beträgt ungefähr $^1/_4$ Stunde.

Mit einem Millimeterlineal werden dann die Entfernungen der Kurve von der Abszisse vor und nach Lösen des Schlauches bestimmt und aus der Differenz der beiden an der Hand der durch Eichung ermittelten absoluten Werte die in den Arm geströmte Blutmenge in Kubikzentimetern berechnet. Die Anzahl der Kubikzentimeter dividiert durch das Armvolumen und mit 100 multipliziert ergibt den Gehalt des Arms an Blut in Volumprozenten.

Da das Volumen des Arms nicht bei allen Menschen einen gleichen Teil des Körpergewichtes ausmacht, muß eine Korrektur unter Berücksichtigung des Verhältnisses Körpergewicht zu Armgewicht vorgenommen werden. Man erhält auf diese Weise die Gleichung b: (die im Arm vorhandene Blutmenge), g: (Gesamtblutmenge) $= v$: (Armvolumen), p: (Körpergewicht) oder $G = \frac{b\,p}{v}$. Dieser Wert wird zweckmäßig noch mit der Konstanten $^1/_{26}$ multipliziert, da G bei einem normalen Menschen 2600 beträgt. Die Formel lautet dann $G = \frac{b\,p}{v\,26}$. Man gewinnt also mit diesem Verfahren nicht etwa Zahlen für die gesamte Blutmenge, sondern nur für die in der Zeiteinheit im Arm befindliche.

Morawitz fand mit dieser Methode, daß bei einer und derselben Versuchsperson die in der Ruhe bei Indifferenztemperatur im Arm befindliche Blutmenge nur innerhalb enger Grenzen schwankt. Die an zwei gesunden Versuchspersonen in vielen Versuchen erhaltenen Zahlen stimmten gut überein. Als Durchschnittswert sind etwa 4 Volumprozent anzunehmen, sofern nicht hochgradige Abmagerung oder Fettsucht bei gering entwickelter Muskulatur vorhanden ist. Zweckmäßig macht man an demselben Arm hintereinander mehrere Versuche. Bei allen unter 3,5 Volumprozent liegenden Werten muß eine abnorme Verminderung der im Arm befindlichen Blutmenge im Vergleich mit der im Arm eines normalen ungefähr ebenso gebauten Menschen angenommen werden.

Konstante Verringerungen der Blutmenge hatten Kranke mit schweren Anämien verschiedener Art. Die höchsten Werte blieben noch ganz erheblich hinter den niedrigsten normalen zurück. Außerdem ergab sich, daß die im Arm enthaltene Blutmenge bei Anämischen zu verschiedenen Zeiten offenbar viel größere Schwankungen aufweist als bei Gesunden.

Die mit plethysmographischer Methodik gefundenen Werte stimmen mit den nach den Injektionsverfahren von Kottmann und Plesch gewonnenen gut überein, das Morawitzsche Verfahren hat vor diesen den Vorzug der Einfachheit und Gefahrlosigkeit.

Mit einer der Morawitzschen nachgebildeten Methode hat später Siebeck den Blutgehalt des Fingers zu zirka 0,8 ccm Blut bestimmt.

Bei Kindern haben dann Hess und Gordin mit einer etwas geänderten Versuchsanordnung das Blutvolumen bestimmt und ähnliche Werte (4—4,5 Volumprozent) gefunden. Der Arm wurde nicht wie bei Morawitz, direkt in das Wasser gebracht, sondern in einen im Plethysmographen steckenden Gummibeutel wie bei dem Lehmannschen Plethysmographen. (Da gelegentlich die Bestimmung des Armvolumens

bei demselben Kinde Differenzen ergab, weil die Gummimanschette einmal stärker gespannt war als das andere Mal, fixierten Hess und Gordin den Arm am Plethysmographenzylinder mit einer Manschette von Mosettigbatist und Leukoplast und anämisierten, indem sie den Arm zusammen mit dem Plethysmographen erhoben.)

Die Morawitzsche Methode ist namentlich von Plesch scharf kritisiert worden. Sein Einwand, daß man mit ihr nicht Zahlen für die Gesamtblutmenge, sondern nur für die in der Zeit in einer Extremität befindlichen also nur Vergleichswerte erhält, ist allerdings nicht schwerwiegend, da etwas anderes gar nicht beabsichtigt war. Dagegen liegt in der Tat möglicherweise ein Fehler darin, daß die Blutmenge wie in allen Organen so auch im Arm je nach der Temperatur und dem jeweiligen Verhalten erheblichen Schwankungen unterliegt.

Simons macht gegenüber Hess und Gordin geltend, daß die Morawitzsche Methode nicht verwertbar sei, weil der Arm nicht völlig blutleer gemacht würde, und weil zudem von der Indifferenztemperatur stark abweichende Temperaturen verwandt wurden, doch meinen Hess und Gordin, daß das Verfahren immerhin Vergleichswerte liefere.

Auch O. Müller versuchte, da das gewöhnliche Plethysmogramm nichts über die absolute Blutmenge in den gemessenen Extremitäten aussagt, den Nullpunkt der Kurve festzustellen, ein „absolutes Plethysmogramm“ zu schreiben. Im Prinzip geht er ebenso vor, wie Morawitz, daß der Arm anämisiert und dann das Volumen des in Flüssigkeit untergetauchten Armes nach Wiedereinströmen des Blutes gemessen wurde. Statt der Anämisierung durch senkrechtes Erheben des Armes, die den Arm nicht völlig blutleer macht, verwandte Müller das Eintauchen des Arms in einen mit Quecksilber gefüllten Zylinder; vorher ist unmittelbar oberhalb des Ellbogengelenks eine aufblasbare Manschette um den Arm herumgelegt, die unter dem Quecksilberspiegel aufgeblasen wird. Der blutleere Arm kommt in einen Plethysmographen oder in einen mit Wasser vollständig gefüllten Zylinder. Läßt man nun durch langsames Sinken des Manschettendruckes das Blut einströmen, so kann die Menge des durch die Volumvermehrung des Arms überfließenden Wassers gemessen werden. Man erfährt so, wieviel Blut in den eingetauchten Teil des Arms wieder eingeströmt ist und das Volumen des eingetauchten Teils.

Bei Normalen fand Müller auf diese Weise einen Blutgehalt von 7 Volumprozent.

Es lassen sich gegen die Anordnung selbstverständlich erhebliche Einwände machen, vor allem dürfte die Hyperämie doch größere Fehler bedingen, als Müller meint.

Müller hat auch versucht, durch äußerst langsames Nachlassen des Drucks das Blut nacheinander in die Arterien, die Capillaren und die Venen wieder eintreten zu lassen, um auf diese Weise zu unterscheiden, wieviel von der gefundenen Gesamtblutmenge im arteriellen, wieviel im capillaren und wieviel im venösen Anteil des Kreislaufabschnittes gelegen ist.

Er selbst betont aber, daß man auf diese Weise nur grobschematische Anhaltspunkte für die einzelnen Blutmengen erhalten kann. Die in Aussicht gestellte weitere Durcharbeitung des Verfahrens ist bisher nicht erfolgt; für klinische Zwecke kommt es wegen der technischen Schwierigkeiten kaum in Frage.

Auch die Bestimmung des Schlagvolumens ist mittelst der Plethysmographie versucht worden (Albert Müller), sie beruht auf dem Prinzip der Anwendung der Kirchhoffschen Gleichungen auf den Kreislauf. A. Müller schließt aus der Volumenamplitude auf das Schlagvolumen. Das ist aber, wie O. Müller betont hat, durchaus unzulässig, da das Herz das Blut nicht unmittelbar in die Armplethysmographen treibt, sondern dazwischen Gefäßstrecken liegen, die den Ablauf des Volumenpulses stark beeinflussen. Es fehlt außerdem, wie von O. Müller, Christen, Plesch hervorgehoben ist, der Beweis, daß die Kirchhoffschen Gesetze auch für den Kreislauf gelten. Die Methode ist allgemein abgelehnt worden.

Die plethysmographische Funktionsprüfung der Gefäße.

Die bekannten Veränderungen der Gefäßweite auf lokale thermische Reize bilden die Grundlagen einer von Romberg und O. Müller ausgearbeiteten Funktionsprüfung der peripheren Arterien.

Unter der Voraussetzung, daß der venöse Abfluß konstant ist, kann nämlich die Volumkurve als direkter Ausdruck der wechselnden Arterienfüllung angesehen werden, wobei allerdings bei langdauernden plethysmographischen Untersuchungen ein Teil der erhaltenen Kurvenänderungen auch durch eine nicht ohne weiteres erkennbare Veränderung des venösen Abflusses infolge Veränderung der Herztätigkeit bedingt sein kann (O. Müller).

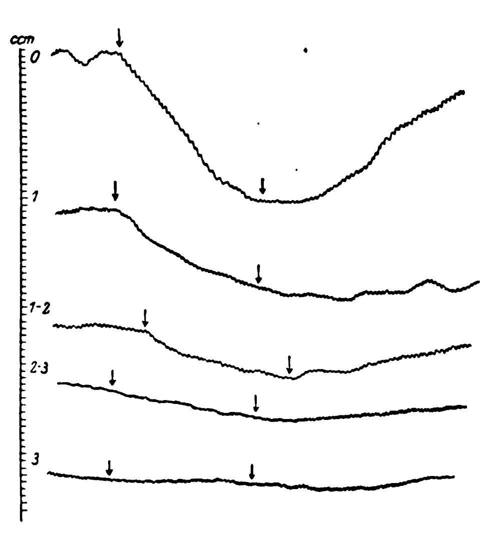


Abb. 4. Volumkurven des Unterarmes bei Kälteeinwirkung. Der Maßstab links gibt ganze und halbe ccm, die Zahlen am Kurvenanfang bezeichnen den Grad der Sklerose. (Nach Romberg.)

Romberg und Müller gingen so vor, daß sie ein Eisstückchen mit ebener Oberfläche von 6 × 10 cm Größe auf den Sulcus bizipitalis internus für 30 Sekunden auflegten. Bei normalen Arterien erfolgt sofort eine starke Volumverminderung des Unterarms, die sich in einem Absturz der plethysmographischen Kurve zeigt. Die Kältereaktion beginnt im Augenblick der Applikation des Eises, erreicht nach 40 bis 60 Sekunden ihr Maximum und

gleicht sich dann sehr rasch wieder aus. 3 bis 4 Minuten nach Beginn der Reaktion ist das anfängliche Kurvenniveau wieder erreicht; häufig wird es dann um ein Geringes überschritten.

Die Reaktion auf Warmreize wurde in der Weise angestellt, daß durch einen um den Oberarm umgelegten Gummischlauch Wasser von etwa 50° durchlief. Die Gefäßerweiterung auf diesen Warmreiz erfolgte sehr allmählich. Die Volumänderung war viel geringer als bei der Eisreaktion.

Als Plethysmograph wurde der im allgemeinen Teil beschriebene verwandt. Die Schreibvorrichtung gestattet eine Angabe der Volumänderung des Arms in Volumprozenten. Es kann so die Größe der Reaktion bei verschiedenen Menschen zahlenmäßig verglichen werden.

Gewisse Kautelen müssen beobachtet werden: Alle äußeren psychischen Reize sind zu vermeiden, die Lufttemperatur muß etwa 20° betragen. Unter Berücksichtigung dieser Vorsichtsmaßregeln erhält man bei derselben Versuchsperson in verschiedenen Sitzungen sehr gleichmäßig starke Reaktionen. Die Resultate bei der Untersuchung hysterischer und stark neurasthenischer Personen können nur mit großer Vorsicht verwertet werden.

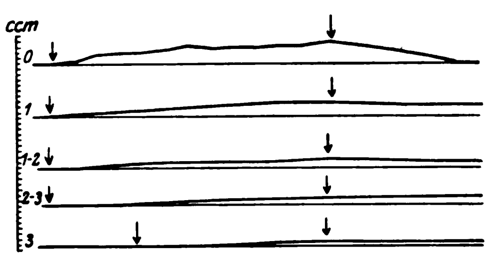


Abb. 5. Übersichts-Volumkurven des Unterarmes bei Erwärmung und darauf folgender Abkühlung. Der Maßstab links gibt ganze ccm, die Zahlen am Kurveuanfang wie in Abb. 4. Die Abszissen sind nicht ausgezogen. (Nach Romberg.)

Als **normale Reaktion** fand **Müller** bei jugendlichen Personen ohne verdickte Arterien nach 30 Sekunden Eisapplikation eine Volumverminderung des Unterarms von 1,5 bis 2,5 Volumprozenten entsprechend 15 bis 20 ccm, bei 2 Minuten dauernder Erwärmung eine Volumvermehrung von 0,9 bis 1,5 Proz., absolut 9 bis 15 ccm.

Pathologische Arterien mit verdickter Wand zeigten meist eine Abnahme der Funktionsfähigkeit auf Eis entsprechend dem Grad der Wandverdickung. Bei stärkster Rigidität fehlte die Reaktion vollkommen. Auch die Erweiterung auf Wärme war um ein mehrfaches geringer als normal.

Tabelle I (nach O. Müller).

Stärke der Reaktion auf Kälte und Wärme.

1. Dr. Bi., Arzt	– 15,5 ccm	+ 9 ccm
25 J., 0 Verdickung	– 1,6 Proz.	+ 0,9 Proz.
2. Dr. Br., Arzt	– 8 ccm	+ 3 ccm
25 J. Erster Grad der Verdickung	– 0,8 Proz.	+ 0,3 Proz.
3. Dr. Ba., Arzt	– 4,5 ccm	+ 2,75 ccm
26 J. Zweiter Grad der Verdickung	– 0,47 Proz.	+ 0,27 Proz.
4. Grobschmied	– 2,5 ccm	+ 1,5 ccm
35 J. Zweiter bis dritter Grad der Verdickung	– 0,25 Proz.	+ 0,15 Proz.
5. Arbeiter	+ 0 ccm	+ 0 ccm
60 J. Dritter Grad der Verdickung, Gänsegurgel	+ 0 Proz.	+ 0 Proz.

Beginnende sklerotische Prozesse (eigentliche diffuse Sklerosen im späteren Krankheitsverlauf) und Muskularishypertrophie unterschieden sich in ihrer Funktion weitgehend. Arterien mit Verdickung der Muskularis reagieren trotz ihrer verdickten Wand nicht selten normal oder sogar übernormal, namentlich scheinen die Gefäße von Schrumpfnierenkranken sich so zu verhalten. Über ähnliche Beobachtungen berichten auch Veiel und Gumprecht, der auch bei klinisch schweren Arteriosklerotikern zuweilen starke thermische Gefäßreaktionen fand.

Die Befunde O. Müllers waren es, die Romberg mit dazu veranlaßten, jede tastbare Verdickung einer Arterie als zur Arteriosklerose gehörig anzusehen. „Ein Stadium einer durch wahre Hypertrophie der Arterienwand gesteigerten Leistungsfähigkeit der Gefäße scheint wenigstens bei der gewöhnlichen Art der Arteriosklerose nicht zu existieren."

Schlayer hat bei weitaus der Mehrzahl jugendlicher Menschen mit strickartiger Verdickung der palpabeln Arterien eine erheblich verminderte Reaktion festgestellt. Zuweilen waren die Reaktionen an beiden Armen verschieden. Bei einzelnen Engbrüstigen mit verstärkter Tätigkeit des linken Vertikels und verdickten Arterien war die Reaktion normal, bei einigen Vasomotorikern übernormal. Trotz des gleichen palpatorischen Befundes kann also das funktionelle Verhalten recht verschieden sein. Meist wird die Funktion wie durch die echte Arteriosklerose herabgesetzt. Veiel fand die Eisreaktion bei juveniler Sklerose meist schwächer als normal. Wahrscheinlich besteht bei diesen Kranken eine vermehrte Gefäßkontraktion.

Müllers und Rombergs Befunde sind von anderer Seite allerdings nicht bestätigt worden (Hellendall). Abgesehen von den Schwierigkeiten der Fernhaltung äußerer Reize und der Abhängigkeit der Reaktion vom psychischen Gleichgewicht der Personen (schon die Vorstellung des Kältereizes genügt, um Gefäßkontraktion zu machen!), waren weder eine Konstanz bei der Eisreaktion noch ebenso starke Ausschläge zu erzielen, wie sie O. Müller angegeben hatte. Junge und alte Leute verhielten sich gleich. Der größte Ausschlag (1,6 Volumprozent = 9,67 ccm wurde bei einer 69 Jahre alten Frau mit Arteriosklerose beobachtet. Hellendall hält die Methode nicht für geeignet zur Funktionsprüfung der Arterien und als Hilfsmittel zur Diagnose pathologischer Veränderungen der Arterienwand, weil die Reaktion bei derselben Person unregelmäßig, die Stärke der Reaktion bei jungen Leuten nicht anders als bei Arteriosklerotikern sein kann und außerdem unkontrollierbare psychische Vorgänge die Kurven beeinflussen.

Nicolai und Stähelin lehnen die Methode als Funktionsprüfung ebenfalls ab, da es ihnen nicht gelang, an aufeinanderfolgenden Tagen einigermaßen gleiche Kurven bei derselben Versuchsperson zu erhalten, was Romberg und O. Müller in einer späteren Arbeit allerdings auch als nicht erforderlich bezeichnen.

Die mangelhaften Resultate Hellendalls führen Romberg und O. Müller auf technische Fehler zurück. Sie bemängeln nament-

lich auch die Verwendung eines Plethysmographen mit gemischter Wasser-Luftfüllung, wie ihn Hellendall, Nicolai und Stähelin benutzten. Übrigens unterscheiden Romberg und O. Müller jetzt schärfer als früher zwischen der Funktionsstörung und der anatomischen Veränderung. Ausgiebige Reaktionen sprechen nach ihrer Meinung dafür, daß die Funktion als solche ungestört ist. Man darf aber niemals an die Resultate einer Funktionsprüfung eine anatomische Diagnose binden. Auch viele organische Herzkranke, die keine palpabeln Arterien haben, zeigen keine Gefäßreaktion. „Die meisten Menschen mit verdickten Arterien sind hypo- oder afunktionell auf Eis, manche sind aber auch hyperfunktionell.“

Die Frage, ob eine Funktionsprüfung der peripheren Arterien durch Kältereiz möglich ist, harrt also noch der Entscheidung.

F. Klemperer wollte sogar in ähnlicher Weise über den Zustand der Bauchgefäße Aufschluß erhalten. Er verwendet einen lokalen Kältereiz am Arm in Verbindung mit der Darmplethysmographie. Bei Arteriosklerose fand er ein Abflachen der Darmkurve. Das Verfahren erscheint aber schon wegen der Vieldeutigkeit der Darmkurve (s. o.) ungeeignet.

Eine andere Funktionsprüfung der Splanchnikusgefäße, die von der Wirkung des Adrenalins auf die Blutverteilung (s. o.) ausgeht, hat Rosenow angeregt. Die normalerweise eintretende Volumenzunahme des Arms im Plethysmographen nach intramuskulärer Adrenalininjektion am andern Arm wird fehlen oder sehr wenig ausgesprochen sein, wenn entweder die Splanchnikusgefäße ihre normale Kontraktilität eingebüßt haben oder wenn die peripheren Armgefäße weniger dehnungsfähig als normal sind. Ergibt in diesem Fall die Palpation oder das Romberg-O. Müllersche Verfahren, daß periphere Gefäßveränderungen nicht vorliegen, so ist der Schluß naheliegend, daß die Splanchnikusgefäße sich nicht genügend kontrahieren können. Eine solche funktionelle Untersuchung dieses Gefäßgebietes wäre namentlich bei Erkrankungen, die isoliert die Bauchgefäße betreffen, wie die Dyspragia intermittens abdominalis Ortner u. ä. von Wert. Die Methode ist bisher noch nicht genauer ausgearbeitet worden.

Plethysmographische Methode zur Messung der Resorptionsgeschwindigkeit subkutan injizierter Salzlösungen nach H. Eppinger.

Eppinger hat neuerdings versucht, plethysmographisch die Resorptionsgeschwindigkeit subkutan injizierter Kochsalzlösungen festzustellen. Das Prinzip seiner Methode ist, den durch Einspritzung einer größeren Menge Kochsalzlösung am Arm entstandenen Volumzuwachs zu bestimmen und sein Verschwinden bei der Aufsaugung der Flüssigkeit zu verfolgen. Zu diesem Zweck wird der Unterarm in einen langen Gummihandschuh, der weit über den Ellenbogen reicht, hineingesteckt (siehe Abb. 6). Dann wird eine mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Kanüle, die durch einen Schlauch mit einer Spritze verbunden ist, die ebenso wie der Schlauch mit der Kochsalzlösung gefüllt ist, zwischen Gummi und Haut am Unterarm eingestochen. Zu diesem Zweck muß vorher der Gummihandschuh bis etwa zum Handgelenk zurückgeschoben werden. Nachdem der Handschuh nun bis zum Ellbogengelenk wieder angezogen ist, schiebt man den Vorderarm in den Plethysmographen und krempelt das Ende

des Handschuhs um das freie Ende des Plethysmographenzylinders um. Dann wird der Plethysmograph durch das Ansatzrohr mit Wasser von Körpertemperatur

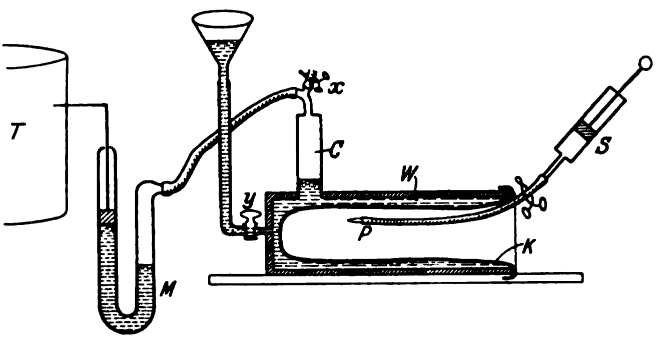


Abb. 6. (Nach **Eppinger**.)

gefüllt. Die im Zylinder noch vorhandene Luft fängt sich im Aufsatz (C) und kann durch den Hahn (x) herausgelassen werden. Nach Verschluß beider Hähne (x und y) soll das mit Petroleum gefüllte Manometer bereits Pulse auf der Kymographiontrommel (T) schreiben. Nachdem durch ca. 1 bis 2 Minuten die Abszisse geschrieben wurde, wird durch die Spritze (S) 50 ccm physiologische Salzlösung injiziert. Der Manometerzeiger steigt natürlich in die Höhe und hält sich nun verschieden lang über dem Nullniveau. Das langsame Abfallen der Kurve, die **Eppinger** im Durchschnitt 30 Minuten schreiben ließ, ist ein Maß der Schnelligkeit, mit der die injizierte Flüssigkeit zur Resorption gelangt.

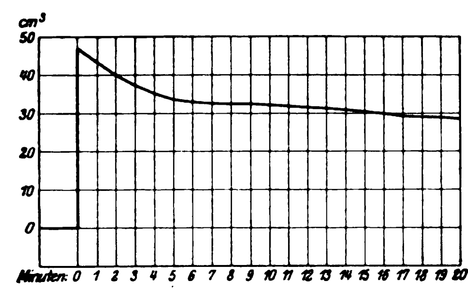


Abb. 7. Die Frau, von der diese Kurve stammt, schied in 24 Stunden von der subkutan gereichten Kochsalzmenge 62 $^0/_0$, von der per os gegebenen 52 $^0/_0$ aus. (Nach **Eppinger**.)

Die Kurven geben zwar keine absoluten Zahlenwerte, aber man bekommt auf diese Weise doch einen ungefähren Überblick über die Resorptionsgeschwindigkeit. Die Kurven, die **Eppinger** bei Normalen und Kranken erhielt, zeigen zum Teil bemerkenswerte Unterschiede (siehe Abb. 7, 8 und 9).

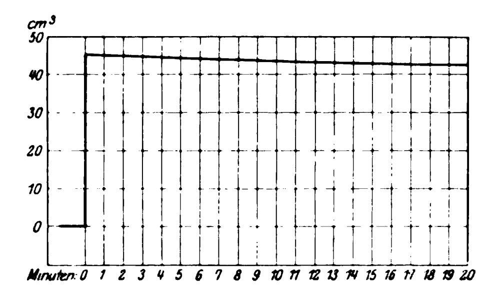


Abb. 8. Die Frau (ein Myxödem), von der diese Kurve stammt, schied in 24 Stunden von der subkutan gereichten Kochsalzmenge 4,51 $^0/_0$, von der per os gegebenen 24,2 $^0/_0$ aus. (Nach **Eppinger**.)

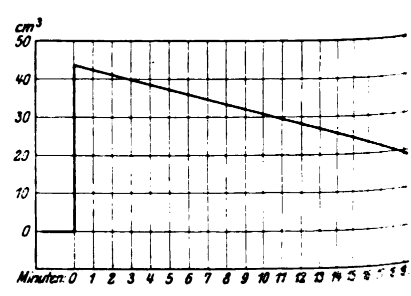


Abb. 9. Die Frau (**Basedow**), von der die Kurve stammt, schied in 24 Stunden von der subkutan gereichten Kochsalzmenge 88 $^0/_0$, von der per os gegebenen 86,1 $^0/_0$ aus. (Nach **Eppinger**.)

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen scheint ein gewisser Parallelismus zwischen der plethysmographischen Kurve und der Kochsalzausscheidung durch den Harn zu bestehen.

Das von Eppinger namentlich zur Beurteilung der Wirkung der Schilddrüse auf den Wasserbestand benutzte Verfahren dürfte auch bei anderen Fragestellungen, die die Resorption betreffen, mit Erfolg Anwendung finden.

Die Plethysmographie als Methode zur funktionellen Prüfung des Herzens.

Ein ganz neuartiges Anwendungsgebiet ist der Plethysmographie durch Weber erschlossen worden.

In einer Reihe von Untersuchungen stellte Weber fest, daß bei Ausführung einer kräftigen lokalisierten Muskelarbeit beim gesunden Menschen gesetzmäßige Veränderungen in der Blutverteilung des ganzen Körpers eintreten, und zwar eine Zunahme der Blutfülle des Gehirns und aller äußeren Körperteile*) mit Ausnahme der des Kopfes und eine Abnahme der der Bauchorgane. Es wird also eine größere Menge Blut aus dem Splanchnikusgebiet in die Peripherie (mit Ausnahme des Kopfes) verschoben.

Die Zunahme der Blutfülle der peripheren Körperteile ist nun nach Webers Auffassung erstens zurückzuführen auf eine aktive Erweiterung der peripheren Gefäße, die von den durch die Muskelarbeit gereizten Gefäßzentren im Gehirn reguliert wird und zweitens auf die während der Arbeit verstärkte Herztätigkeit.

Die Blutverschiebung wird also nicht etwa durch die Arbeit der Muskeln selbst, sondern durch die zentrale Innervation gleichzeitig mit der Muskelbewegung herbeigeführt, denn sie kommt auch bei hypnotisierten Menschen bei bloßer Suggerierung der Muskelarbeit zustande (Weber).

Ursprünglich hatte Weber die beschriebenen Veränderungen in der Blutverteilung in der Weise registriert, daß gleichzeitig ein Plethysmogramm des Arms, der äußeren Kopfteile und der Bauchorgane (mittelst der oben angegebenen Methode) aufgenommen wurde. Er hat sich aber dann später auf die Aufnahme der Volumenkurve des Arms allein beschränkt.

Das Verfahren ist folgendes: Die auf einem Stuhl bequem sitzende Person läßt das eine Bein über ein nahe an den Stuhl geschobenes gepolstertes Gestell hängen, so daß der Fuß frei schwebt. Der rechte Unterarm wird in einen auf einem Tisch aufgestellten Lehmannschen Plethysmographen hineingebracht, wobei sorgfältig zu beachten ist, daß Ober- und Unterarm in einem spitzen, halbrechten, keinesfalls stumpfen Winkel zueinander stehen. Die linke Hand der zu untersuchenden Person muß frei herabhängen. Da sehr viele Menschen beim Ausführen einer Muskelarbeit leicht den Atemtypus ändern, eine Änderung der Atmung aber unter Umständen die plethysmographische Kurve des Arms beein-

*) Die Ergebnisse Geißlers und Zybells, die nach Muskelarbeit einer Hand, Volumabnahme des anderen Arms erhielten, sind vielleicht so zu erklären, daß gleichzeitig mit dem Impuls zur Bewegungshemmung der Hand im Plethysmographen immer Impulse zur Gefäßverengerung der betreffenden Hand verlaufen (Weber).

flußt, muß gleichzeitig die Atmung mittelst eines Atmungsgürtels oder einer Atmungskapsel kontrolliert werden*). Die Atmungskapsel und der Armplethysmograph sind mit je einer Mareyschen Kapsel durch Schläuche verbunden, deren Schreibhebel die betreffenden Kurven senkrecht übereinander auf eine sich langsam bewegende Kymographiontrommel verzeichnen. Auf ein gegebenes Zeichen führt sodann, nachdem zunächst eine Konstanz sowohl der Armkurve wie der Atemkurve eingetreten ist, die Versuchsperson mit dem frei herabhängenden Fuß 5 bis 15 Sekunden lang abwechselnd eine kräftige Dorsal- bzw. Plantarflexion aus.

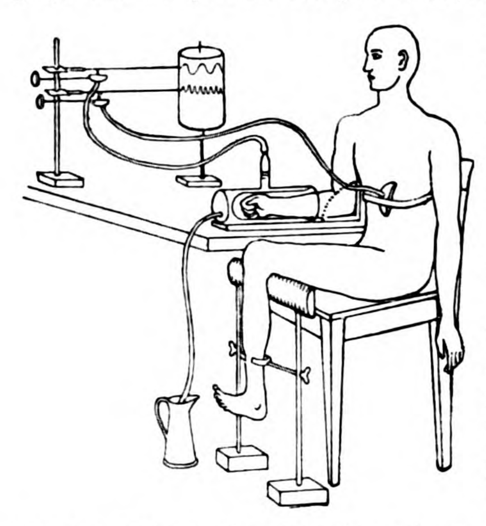


Abb. 10. Schema der Versuchsanordnung zur Aufnahme der plethysmographischen Arbeitskurve. (Nach Weber.)

Da nach dem oben Gesagten diese Arbeitsleistung einer Muskelgruppe eine aktive Erweiterung der peripheren Extremitätengefäße auf dem Umweg über das Vasomotorenzentrum bewirkt, wird eine Volumenzunahme auch des im Plethysmographenzylinder befindlichen Arms eintreten, die in einem Anstieg der Kurve zum Ausdruck kommt. Mit dem Aufhören der Muskelarbeit kehren die Haut- und Muskelgefäße der Peripherie wieder in ihren ursprünglichen Zustand zurück, die Kurve sinkt wieder auf ihr Anfangsniveau. Auf- und Abstieg der Volumkurve beim normalen Menschen bilden ungefähr ein gleichschenkeliges Dreieck (s. Abb. 11).

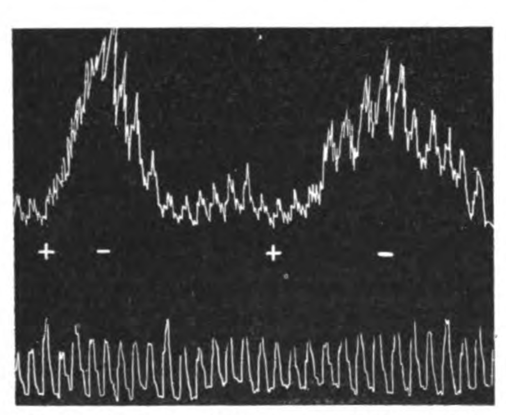


Abb. 11. Doppelte plethysmographische Arbeitskurve sines an Muskelarbeit gewöhnten gesunden Mannes. (Die Muskelarbeit des Fußes dauert jedesmal vom Zeichen + bis zum Zeichen —.) (Nach Weber.)

Sowohl die aktive Erweiterung der äußeren Blutgefäße infolge der Erregung der motorischen Zonen der Hirnrinde und des Gefäßzentrums während der Muskelarbeit wie die durch die Muskelarbeit verstärkte Tätigkeit des Herzens können nun — jede Komponente für sich — gestört sein und eine Änderung in der normalerweise eintre-

*) Wie verschieden die Wirkung forcierter Inspiration bei Gesunden und Herzkranken auf das Plethysmogramm sein kann, zeigen Untersuchungen von Mosler.

tenden Blutverschiebung und damit auch der Normalkurve hervorrufen.

So erfolgt eine solche Änderung bei jedem gesunden Menschen dann, wenn eine stark erschöpfende Muskelarbeit vorausgegangen ist. Nach Webers Auffassung wirken die in diesem Fall in großer Menge im Blut zirkulierenden „Ermüdungsstoffe“ auf die motorischen Hirnrindenteile und das Gefäßzentrum in der Medulla oblongata als schädigender Reiz und verändern die Funktion des Zentrums derart, daß ein weiterer Reiz wie z. B. eine lokalisierte Muskelarbeit zu einer umgekehrten Gefäßreaktion, mithin zu einer Verengerung der Gefäße der Peripherie führt. Es wird also die Volumenkurve des Arms in diesem Fall bei Dorsal- und Plantarflexion des Fußes unter die Nullinie sinken. Ebenso wird ein Sinken der Kurve zustande kommen, wenn das Gefäßzentrum nicht nur vorübergehend, sondern dauernd in abnormer Weise erregt wird. Das ist nach Weber der Fall bei Konstitutionskrankheiten, die mit einer Änderung der Blutzusammensetzung einhergehen, wie schwere Chlorose, Diabetes, nach schweren infektiösen Erkrankungen und nach Vergiftungen, die das Blut in Mitleidenschaft ziehen, wie z. B. Gasvergiftungen. Es ist aber eine solche Änderung in der Blutzusammensetzung, abgesehen von den genannten pathologischen Prozessen, auch bei allen Menschen mit schwerer Herzinsuffizienz vorhanden. Hier wirkt das nicht genügend arterialisierte Blut durch seinen Reichtum an Kohlensäure dauernd als abnormer Reiz auf das Gefäßzentrum ein. Schwerinsuffiziente Herzkranke zeigen also die gleiche negative Arbeitskurve wie gesunde, durch anstrengende Muskelarbeit erschöpfende Menschen. In beiden Fällen handelt es sich um eine Schädigung des Gefäßzentrums durch die im Blut kreisenden Ermüdungsstoffe bzw. die ungenügende Arterialisierung des Blutes, also um eine indirekte Folge der Herzinsuffizienz. Künstliche Arterialisierung durch Inhalation von Sauerstoff verändert entsprechend dieser Vorstellung in der Tat bei Herzkranken die negative Kurve für kurze Zeit in eine positive.

Im weiteren Ausbau der Untersuchungsmethode hat Weber dann bei Herzkranken typische Kurvenformen gefunden, die er für charakteristisch hält. Er unterscheidet im wesentlichen folgende Typen (s. auch Abb. 15):

1. Die umgekehrte (negative) Kurve. Diese Kurvenform tritt, wie bereits erörtert ist, bei solchen Herzkranken auf, bei denen erheblichere auch klinisch sonst nachweisbare Funktionsstörungen wie Cyanose, Atemnot usw. bestehen. Die negative Kurve darf aber nur dann auf das Herz bezogen werden, wenn alle übrigen Prozesse, die ebenfalls zu einer Überladung des Blutes mit Stoffen, die das Gefäßzentrum schädigen, ausgeschlossen werden können (vollständige Erschöpfung nach Muskelarbeit, Chloroformnarkose, schwere Form von Diabetes, Urämie, schwerere Chlorose, überstandene Infektionskrankheiten usw.). Negative Kurven bei gesundem Herzmuskel, die eine der genannten Konstitutionserkrankungen als Ursache haben, lassen sich durch intensive Temperaturreize auf

die Haut vorübergehend in normale Kurven verwandeln. Als Temperaturreiz empfiehlt Weber entweder die Anwendung der Wechseldusche oder einen Eisbeutel $1^1/_2$ Stunden hindurch, alle 2 Minuten auf eine andere Stelle der Haut aufzulegen.

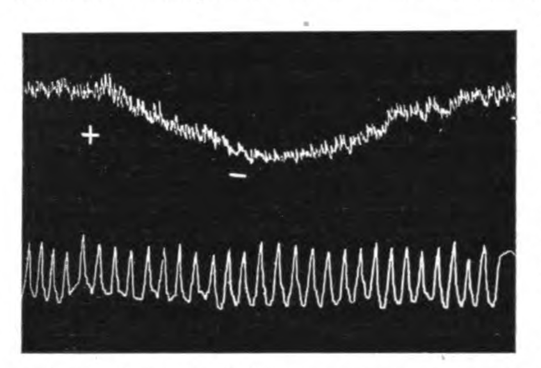


Abb. 12. Negative plethysmographische Arbeitskurve. (Mitralinsufficienz, Vergrößerung des Herzens nach rechts und links, stärkste Pulsirregularität.) (Nach Weber.)

Rehfisch fand bei einer Anzahl von Kriegsteilnehmern mit starken Herzbeschwerden ohne sonstige objektiv nachweisbare Veränderungen umgekehrte Kurven, ebenso Dünner bei Diphtheriekranken, die die Autoren auf eine Störung im Vasomotorenzentrum beziehen.

2. Die Kurve mit trägem Abfall. Auch direkt, d. h. nicht auf dem Umweg über das Vasomotorenzentrum kann die mangelhafte Herzfunktion die Kurvenform beeinflussen. Normalerweise erfolgt der Rückfluß der während der Muskelarbeit in die Peripherie geströmten Blutmenge nach Aufhören des durch die Muskelarbeit auf das Gefäßzentrum ausgeübten Reizes schnell. Es geschieht das lediglich durch die Wirkung der Herztätigkeit und des Donderschen Druckes in der Brusthöhle (Weber). Ein Hindernis für den ungestörten Rückfluß wird eine Stauung im venösen System sein. Eine solche Behinderung des Abflusses kommt in der Kurve in der Weise zum Ausdruck, daß die Rückkehr zum ursprünglichen Kurvenniveau nicht ebenso rasch wie der Kurvenanstieg erfolgt, sondern erheblich träger. Statt des gleichschenkeligen Dreiecks entsteht in diesen Fällen ein mehr oder minder ungleichschenkeliges. Weber ist der Ansicht, daß diese Kurvenform besonders deutlich bei Vergrößerung des rechten Herzens auftritt, so daß man aus einer trägen Kurve eine Schwäche des rechten Ventrikels diagnostizieren kann, die um so beträchtlicher ist, je langsamer das ursprüng-

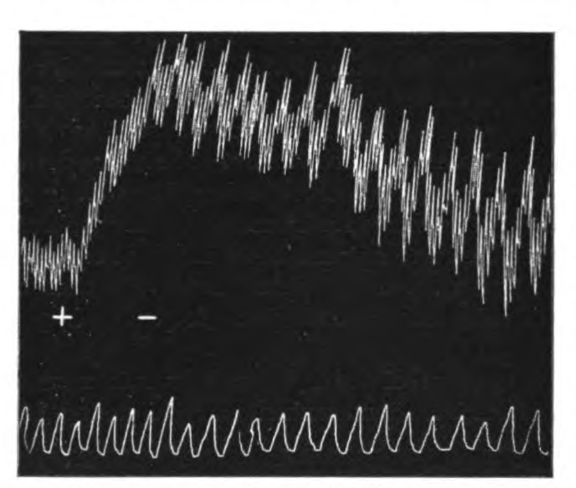


Abb. 13. Kurve mit trägem Abfall. (Nach Weber.)

liche Kurvenniveau wieder erreicht wird. Ist der linke Ventrikel noch funktionell kräftig, so kann zeitweilige Beseitigung der Stauung (durch Armstoßen des Kranken, Herzmassage) oft vorübergehend die träge Kurve in eine normale überführen; andernfalls wird eine negative Kurve resultieren.

Schirokauer fand die träge Kurve bei Lungenemphysem mit geringer Dilatation des rechten Ventrikels, bei den sogenannten Ermüdungsherzen der Kriegsteilnehmer und zuweilen bei Fettleibigen. Nach Dünner ist die träge Kurve ferner charakteristisch für Hypertrophie des linken Ventrikels namentlich bei solchen Kranken, die nur bei Anstrengungen Kompensationsstörungen erkennen lassen. Für diese Fälle nimmt Dünner eine, wenn auch geringe Stauung im kleinen Kreislauf an, die den Rückfluß des Blutes behindert. Ermüdende Muskelarbeit (kräftiges Armstoßen etwa 1 Minute lang) verwandelt die träge Kurve in eine negative, wenn der linke Ventrikel mehr geschädigt ist oder es kommt zu einem nachträglichen Ansteigen, was auf gute Kompensation deutet (Dünner). Isolierte Schwäche des rechten Ventrikels läßt die träge Kurve auch nach ermüdender Muskelarbeit unverändert.

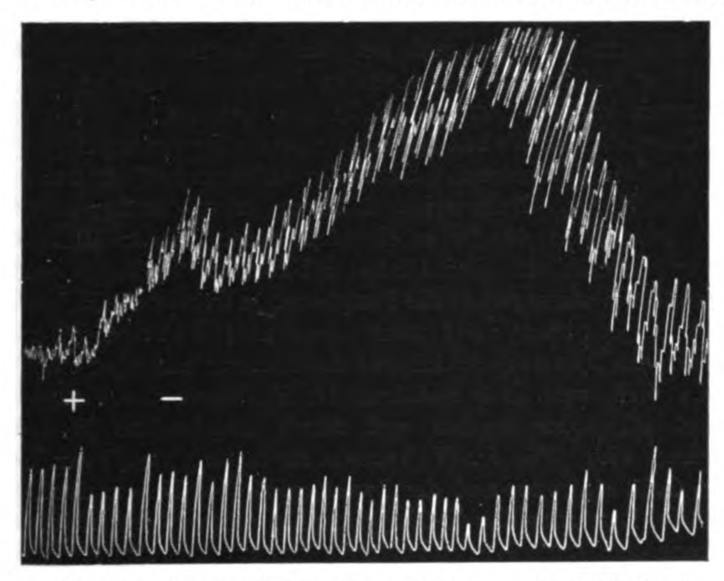


Abb. 14. Nachträglich ansteigende Kurve. (Nach Weber.)

3. Die nachträglich ansteigende Kurve. Sie ist dadurch charakterisiert, daß sie nach Beendigung der Muskelarbeit nicht mehr oder weniger langsam zur horizontalen absinkt, sondern nach dem Ende der Muskelarbeit noch weiter ansteigt. Diese Kurvenform findet sich bei ausgesprochener Hypertrophie des linken Ventrikels, namentlich bei guter Kompensation (Weber, Dünner, Schirokauer). Weber erklärt das Zustandekommen dieser Kurven in folgender Weise: Der hypertrophische linke Ventrikel arbeitet nach einer energischen Muskelarbeit des linken Fußes im Gegensatz zum normalen Ventrikel noch einige Zeit in abgeschwächter Weise, aber gegen den Ruhestand noch verstärkt fort.

Die Hypertrophie des linken Ventrikels kompensiert eine sonst vorhandene Insuffizienz. Die Insuffizienz als solche wirkt bei derartigen Herzen derart, daß von dem schlecht arterialisierten Blut das Gefäßzentrum in der Weise gereizt wird, daß an sich eine umgekehrte, negative Kurve resultieren würde. Mit anderen Worten, das Gefäßzentrum hat die Tendenz, die Muskelgefäße der Peripherie während dieser lokalisierten Muskelarbeit zu verengen. Da andererseits von dem hypertrophischen linken Ventrikel das Blut mit verstärkter Kraft in die Peripherie geworfen wird, werden dadurch die durch das Vasomotorenzentrum verengten Muskelgefäße passiv gedehnt; so kommt es zu einem Ansteigen der Kurve zunächst während der Dauer der Muskelarbeit und. weil der schädigende Reiz des Vasomotorenzentrums mit Beendigung der Muskelarbeit aufhört, bei vorhandener Hypertrophie des linken Ventrikels zu einem nachträglichen Anstieg der Kurve. Die Form der Kurve wird jetzt lediglich durch den verstärkt arbeitenden linken Ventrikel bestimmt, der Widerstand der sich während der Arbeit kontrahierenden Gefäße kommt in Wegfall. Bei den meisten nachträglich ansteigenden Kurven sinkt in der Tat nach Beendigung der Muskelarbeit die Kurve zunächst um ein Geringes und erst dann beginnt der nachträgliche Anstieg. Der nachträglich ansteigenden Kurve ist also sowohl durch die Herzarbeit wie die zentralen Gefäßreize bedingt.

Im Gegensatz zu Weber hält Dünner die Hypertrophie des linken Ventrikels allein für ausreichend zum Zustandekommen der nachträglich ansteigenden Kurve. Nach seiner Meinung kehrt der hypertrophische Ventrikel beim Ende der Fußarbeit nicht sofort in die Ruhe zurück. sondern erst allmählich. Der Muskel arbeitet um so länger und wirft um so größere Blutmengen in die Peripherie, je stärker die Hypertrophie entwickelt ist. Schirokauer macht gegenüber Dünner geltend, daß sich bei der von Dünner entwickelten Anschauung eher eine träge Kurve entwickeln wird, weil nach Aufhören der Fußarbeit die Ventrikeltätigkeit sofort schwächer werden und damit langsam zur Horizontalen zurückkehren wird. Für die Webersche Auffassung von einem Wechselspiel des Gefäßzentrums und des hypertrophischen Herzmuskels spricht auch, daß bei Besserung der die Hypertrophie verursachenden Insuffizienz des Herzens eine träge Kurve zustande kommt, weil der Reiz, der das Gefäßzentrum zur Verengerung der peripheren Gefäße veranlaßt hat. nunmehr wegfällt.

Die nachträglich abfallende Kurve als besonderen Typ hat Dünner abzugrenzen versucht. Sie soll charakteristisch sein für nicht kompensierte Herzen mit relativer Insuffizienz und gleichzeitiger Hypertrophie und findet sich bei stärker geschädigten Herzen. Der vom Gefäßzentrum zu den Muskelgefäßen verlaufende Reiz zur Verengerung dauert in diesen Fällen weit über das Ende der Muskelarbeit hinaus. Er würde also an sich zu einer Senkung der Kurve führen. der hypertrophische linke Ventrikel wird aber während der Muskelarbeit, wie oben auseinandergesetzt, mit verstärkter Kraft weiter arbeiten, die Gefäße werden passiv gedehnt werden und die Kurve wird steigen. Da nach Beendigung der Arbeit

die Kraft des linken Ventrikels, absolut genommen, verringert ist, gewinnt nun das abnorm erregte Gefäßzentrum die Oberhand, die Gefäße bleiben verengt und die Kurve sinkt von neuem unter die Horizontale. Es ist also, wie Dünner betont, die Kurve mit nachträglichem Abfall im Grunde genommen eine negative Kurve, in die nur ein durch den hypertrophischen linken Ventrikel bedingter Anstieg interponiert ist. Bessert sich der Kreislauf, so kann die nachträglich abfallende in eine träge Kurve übergehen. Ermüdende Muskelarbeit verwandelt die Kurve in eine negative.

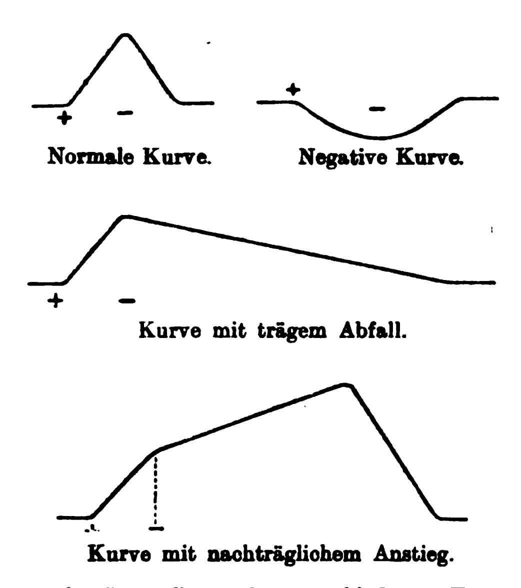


Abb. 15. Schematische Darstellung der verschiedenen Typen der plethysmographischen Arbeitskurve. (Nach Weber.)
Von + bis — schnell abwechselnde Dorsal- und Plantarflexion des Fußes.

Weber selbst hat dann die Wirkung verschiedener therapeutischer Maßnahmen auf die Arbeitskurve geprüft.

Einatmung von Sauerstoff verwandelt eine negative Kurve eine Zeitlang in eine positive, die Wirkung ist allerdings nur ganz vorübergehend. Etwas länger dauert die Nachwirkung von Kältereizen in Gestalt der alle 2 Minuten an einer anderen Stelle angelegten Eisblase. Deutlich ausgesprochen, allerdings außerordentlich flüchtig, war die Wirkung einer intravenösen Strophanthininjektion, etwas länger die Nachwirkung bei einem mehrtägigen Einnehmen von Tinct. digitalis. In anderen Fällen vermißte Weber aber einen entsprechenden Einfluß der Arzneimittel.

Von physikalischen Heilmethoden hat Weber die natürlichen und künstlichen Kohlensäurebäder, die Liliensteinschen Phlebostase, die Herzdiathermie, die Herz- und Bauchmassage und die Hochfrequenzbehandlung untersucht.

Die Phlebostase änderte die pathologische Kurvenform von Herzkranken fast niemals. Die Herzdiathermie hatte in einem Fall eine geringe günstige Wirkung. Besonders günstige Erfahrungen machte Weber mit der Herz- und Bauchmassage, namentlich mit der Saug-Druckmassage von Kirchberg. Einige Fälle verhielten sich allerdings refraktär.

Künstliche Kohlensäurebäder hatten zuweilen einen günstigen Einfluß auf die Kurve. Erheblich stärker war die Wirkung natürlicher (Altheider) Kohlensäurebäder*), und zwar nur der verdeckten. Die günstige Reizwirkung eines Bades war bisweilen nach 40 Minuten noch gar nicht, sondern oft erst nach 24 Stunden deutlich hervorgetreten, hielt aber auch nach einem einzelnen wirksamen Bad tagelang an. Häufig wurde die schon vorher ansteigende Arbeitskurve durch die hinzukommende übermäßige Reizwirkung des Kohlensäurebades in eine nachträglich ansteigende Kurve verwandelt, namentlich reagierten Kranke mit besonders erregbarem Herzmuskel während der Entwicklung einer linksseitigen Hypertrophie oder bei besonders stark ausgebildeter Hypertrophie in dieser Weise. Als „Dämpfungsmittel" empfiehlt Weber für diese Fälle die allgemeine Hochfrequenzbehandlung, die allerdings meist nur 24 Stunden wirksam bleibt. Bestand bei dem betreffenden Kranken bereits vorher eine nachträglich ansteigende Kurve, so kann eine Dämpfung, und zwar eine solche von längerer Dauer auch durch Kohlensäurebäder erzielt werden.

Soweit die bisherigen Nachprüfungen der Weberschen Angaben erkennen lassen, gestattet die plethysmographische Funktionsprüfung des Herzens die Unterscheidung organischer von den funktionellen Herzstörungen. Rein nervöse Herzen haben stets eine normale Kurve (Weber, Meyer, Dünner)**). Die Methode soll es ferner ermöglichen, den Grad der Funktionsfähigkeit des anatomisch veränderten Herzmuskels zu verschiedenen Zeiten und bei verschiedener Inanspruchnahme und die Wirkung therapeutischer Maßnahmen festzustellen. Die aufgenommene Kurve gibt natürlich nur einen Einblick in den momentanen Zustand des Herzmuskels, eine positive Kurve bedeutet also noch nicht, daß das Herz für alle Zeiten leistungsfähig ist. Ein sicheres Urteil wird man nur dann abgeben können, wenn bei Untersuchungen in größeren Zwischenräumen immer das gleiche Ergebnis erzielt wird (Klemperer). Es ist empfehlenswert, bei jeder plethysmographischen Funktionsprüfung gleich eine „Belastungsprobe", wie sie etwa ein mehrere Minuten langes Armstoßen darstellt, anzuschließen; es kann z. B. in der Ruhe eine positive Arbeitskurve resultieren, die nach einer ermüdenden Muskelarbeit in eine negative oder in eine träge Kurve übergeht. Weber, Dünner

*) Die ausführliche Veröffentlichung Webers (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 8, 1919, S. 1) erschien erst nach Drucklegung dieser Arbeit; sie konnte deswegen nur noch teilweise berücksichtigt werden.

**) Bei Menschen mit Tropfenherzen fand Dünner sowohl normale wie negative, träge und nachträglich ansteigende Kurven je nach der funktionellen Leistungsfähigkeit des Herzens.

und Schirokauer geben für diese Variationen bei absichtlicher Belastung eine Reihe von Beispielen.

Weber selbst hat von Anfang an ausdrücklich betont, daß seine ganze Untersuchungsmethode sehr schwierig ist. Die Technik läßt sich nur durch längere Übung erlernen. Weber verlangt sogar besonders dafür eingerichtete Untersuchungsstellen.

G. Klemperer hält das Verfahren für eine wesentliche Bereicherung unserer diagnostischen Kenntnisse, und auch Dünner und Schirokauer sprechen sich sehr günstig aus. Man wird aber noch weitere Untersuchungen abwarten müssen.

Die Verwendung der Plethysmographie als klinische Methode.

Wie die vorstehende Übersicht zeigt, hat die Plethysmographie sehr mannigfaltige Verwendung gefunden und — mit den anderen Methoden der Kreislaufanalyse — zur Klärung einer Reihe wichtiger Fragen beigetragen. Namentlich ist das Verständnis des Mechanismus hydrotherapeutischer Prozeduren und der Bäder durch ihre Anwendung gefördert worden.

Als praktisch-diagnostische Methode ist der Wert der Plethysmographie allerdings erheblich geringer. Das liegt, von der komplizierten Technik abgesehen, besonders daran, daß die unbedingt erforderliche Ausschaltung psychischer Reize bei Kranken so außerordentlich schwierig ist. Handelt es sich um nervöse Menschen, so lassen sich sehr oft einwandfreie Kurven überhaupt nicht erzielen.

Ein sehr erwünschtes diagnostisches Hilfsmittel könnte — mit diesen Vorbehalten — die Funktionsprüfung der Gefäße nach thermischen und medikamentösen Reizen werden. Vorläufig ist aber das methodisch einwandfrei bearbeitete Material noch viel zu klein, um ein endgültiges Urteil über den Wert oder Unwert der Verfahren abgeben zu können. Das gleiche gilt von der Weberschen Herzfunktionsprüfung.

Auf keinen Fall läßt sich die Plethysmographie so vereinfachen, daß sie, wie etwa die Blutdruckmessung, in der Sprechstunde ausgeführt werden kann. Sie wird immer ihrem Wesen nach eine klinische Methode bleiben.

V. Über die bisherigen Tatsachen und die therapeutischen Aussichten der Kupfertherapie.

Von

Gräfin von Linden-Bonn.

Literatur.

Abdul Achundow, Historische Studien aus dem pharmakologischen Institute zu Dorpat. Herausgegeben von Kobert. 3. 1893. S. 229.

Almkwist, J., Über Kupferverbindungen gegen Ulcus molle. Dermatol. Wochenschr. 58. 1914. S. 142 bis 149.

Artault, Traitement de la fistule anale. Journ. de méd. de Paris. 1903.

Aschenbrenner-Siebert, Die neuen Arzneimittel. Erlangen 1851.

Aulde, Medical News Nr. 19. Ref. H. Schulz, Arsenigsaures Kupfer bei akuten Erkrankungen des Darmes. Deutsche med. Wochenschr. 1890. S. 377 bis 378.

Baumgarten, A., und A. Luger, Über die oligodynamische Wirkung von Metallen auf Fermente. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 39. S. 1223.

— — Über die Wirkung verdünnter Metallsalzlösung auf Diastase. Ebenda. 1917. Nr. 39. S. 1224.

Bankin, Allan C., The germicidal action of metals and its relation to the production of peroxide and hydrogen. Proc. Roy. Soc. ser. B. 82. 1910. S. 73. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. 48. S. 562.

Billard, G., Traitement de la Tuberculose pulmonaire par les inhalations de poussière de verdet. Presse méd., Avril 1909.

Bitter, Über das Absterben von Bakterien auf den wichtigeren Metallen und Baumaterialien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. 69. 1911. Heft 3. S. 482. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. 50. S. 714.

Bodmer, H., Die Chemotherapie der Lungentuberkulose, spez. das Finklersche Heilverfahren. Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 32.

Branden, von den, Sur le traitement de la trypanose humaine par Salvarsan-Kupfer. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 17. 1913. S. 845; 18. 1914.

Broughton, L. G., Cupric arsenite. The med. and surg. Rep., 11. Januar 1890. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1890. Nr. 13. S. 274.

Burcq, Compt. rend. 95. S. 862. (Prophyl. gegen Typhus.)

— Effets prophylactiques et curatifs du cuivre contre le cholera. Paris 1867.

Cervello e E. Barabini, Archivio di Farmac. e Terapeutica. Anno II. 1894. Fasc. 16.

Charlier, E., Traitement spécifique de la Phthisie pulmonaire par le cuivre. 1888.

Christian, Die Bedeutung der Metalle als Desinfektionsmittel. Desinfektion. 1911. S. 217.

Clark, H. W., and S. O. Gage, On the bactericidal action of the copper. Journ. of infect. dis. Suppl. Nr. 2. S. 175.

Clemens, Chlorkupferdämpfe gegen Blatternkontagium. Realenzyklopädie d. ges. Heilk. XI. S. 434.
Corper, Harry, J., The therapeutic value of copper and its distribution in the tuberculous organism. Journ. of infect. dis. 15. 1914.
Dierbach, J. H., Die neuesten Entdeckungen in der Materia medica. Heidelberg und Leipzig 1847. 3. Abt. II, S. 699.
Dufour, Landwirtschaftliches Jahrbuch der Schweiz. 1889. S. 97.
Dumoulin, De L'emploi thérapeutique de sels de cuivre dans la scrofulose. Semaine médicale. Dezember 1885.
— Traité de Thérapeutique et de Pharmacologie 1891. Nouv. Remèdes. 1886. S. 310.
Eggers, H., Erfahrungen mit der Kupferbehandlung bei innerer und äußerer Tuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 29. 1914.
Ewald, Arzneiverordnungslehre. 1887. S. 279.
Fabry, Joh., und Johanna Selig, Über die Behandlung der Syphilis mit Kupfersalvarsan. Münchner med. Wochenschr. 1915. S. 612.
Falk, v., Leistungen in der Pharmakodynamik und Toxikologie. Canstatter Jahresberichte über die Fortschritte der gesamten Medizin in allen Ländern. 5. 1853. S. 146.
Feldt, Zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Gold. Deutsche med. Wochenschr. 39. 1913. Nr. 12.
— Tuberkelbazillen und Kupfer. Erwiderung auf die Veröffentlichung von Gräfin Linden. Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 26.
Fillau, A., Action thérapeutique du cuivre dans la tuberculose. Clinique française. Dezember 1893.
Gautier, Le cuivre et le plomb. Paris 1883. S. 10.
Gaussel, Les injections d'éléctrocuprol chez les tuberculeux fébriles. Communication an XI e. Congres français de médicine. (Lyon 1911) et article du Progrès Médical. Dezember 1911.
Gensaburo, Koga, First clinical report. Journ. of Experim. Med. 24. S. 149 bis 186.
Gnéguen, Fernand, Sur une alopécie aires purigineuses à bacilles intrapilaires. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Original. 59. 1911. S. 1.
Hansen, Zeitschr. f. Med.-Beamte. 1917.
Häre, Arch. of Gynaecol. Aug. 1891.
Heck, Geschichte der Heilkunde. 1812.
Hoffmann, H., Über die Natur und Heilung einiger chronischen Krankheiten. Darmstadt 1831. 2. S. 185. Richter, Supplement z. vorigen S. 563.
Jouin, Action thérapeutique du cuivre dans la tuberculose. Clinique française, Dezember 1893.
Junker, Neuere imunisierende und medikamentöse Tuberkuloseheilmittel. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1913. Nr. 23.
Kaiser, Therap. Monatshefte. 1914. 12. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 13.
Kobert, R., Über den jetzigen Stand der Frage nach den pharmakologischen Wirkungen des Kupfers. Sitzungsber. d. Dorpater Naturforscher-Gesellschaft. 1894. S. 485 bis 500 und Deutsche med. Wochenschr. Leipzig 1895.
Koechlin, J. R., Med.-chirurg. Ztg. 2. 1818. S. 92.
— Von den Wirkungen der gebräuchlichen Metalle auf den menschlichen Organismus und vom Kupfersalmiakliquor insbesondere. Zürich 1837 u. Hufelands Journ. d. prakt. Heilk. Juni 1839. S. 3.
Kögel, Dr. H., Die Beziehungen auf die Empfindlichkeit Tuberkuloser auf partialantigene (Deycke-Much) und auf Alttuberkulin zur prognostischen Form der Lungentuberkulose und zur Prognose (Diagnose) und Therapie von Tuberkulose-Krankheiten. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 30. 1914.
Kunow, Die Gewinnung von keimfreiem Trinkwasser im Felde. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. 75. 1913. S. 311. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. 60. 1914. S. 46.

Lautsch, K., Aus der Lungenheilstätte des vaterländischen Frauenvereins in Graudenz. Naturf.- u. Ärzte-Versamml. München. Verhandlungen. S. 56.

Linden, Gräfin von, Untersuchungen über die Lungenwurmseuche beim Reh und beim Schaf. Zeitschr. d. Allg. Deutschen Jagdschutzver. 15. Jahrg. 1910.

— Die Erkennung, Verhütung und Behandlung der Lungenwurmseuche. Deutsche Landwirtsch. Presse. 1910.

— Die Ergebnisse des Finklerschen Heilverfahrens bei der Impftuberkulose des Meerschweines. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 23. 1912. Heft 2.

— Die Lungenwurmseuche und deren Bekämpfung. Deutsche Landwirtsch. Presse. 40. Jahrg. 1913. Nr. 85.

— Die Chemotherapie mit Kupferpräparaten und Methylenblau. Verhandl. der IV. Sitzung d. Lupusausschusses d. Deutschen Zentralkomitees z. Bekämpfung d. Tuberkulose. Berlin 1913.

— Die entwicklungshemmende Wirkung der Kupfersalze auf das Wachstum der Tuberkelbazillen. Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 49. S. 2340.

— Versuche zur Feststellung der Affinität und Giftigkeit von Kupfer und Methylenblausalzen für den Tuberkelbazillus. Ebenda. 1914. Nr. 11. S. 586.

— Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer und Methylenblausalzen. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 34. 1915. Heft 1 und 37. 1917. Heft 1 u. 2.

— Die Wirkung der Kupferbehandlung auf das tuberkulöse Meerschwein. Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 4.

— Erfahrungen der Kupferbehandlung bei der experimentellen Tuberkulose des Meerschweines und bei den verschiedenen Formen der Tuberkulose des Menschen. Die bisherigen Ergebnisse der Kupferbehandlung bei Nematodenerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen Trichinose. Veröffentlichungen aus dem Gebiet der Medizinalverwaltung. 11. 1917. Heft 6.

— Erfüllt das Kupfer die Forderungen eines spezifisch wirkenden chemotherapeutischen Heilmittels gegen Tuberkulose? Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 13. S. 298.

— Das Kupfer als Wurmmittel. Reichsmedizinalanzeiger. 8. Jahrg. 1918. Nr. 10 XLII. neue Folge.

Liégeois, Ch., Le traitement des tuberculoses par le cuivre. Bull. méd. des Vosges. Januar 1890 und Thérap. Gaz. 1892. S. 30.

Loeb, Lio, Fleisher, Leighton, Ishei, The influence of intravenous injections of various colloidal copper preparation upon mice. Interstate med. Journ. 20. 1913. Nr. 1. S. 16. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. 57. 1913.

— Mc. Lyon, Clurg, Sweck, Further observations on the treatment of human cancer with intravenous injections of colloidal copper. Interstate med. Journ. 20. 1913. Nr. 1. S. 9.

Luton, A., De l'Acétate de cuivre en thérapeutique. Union méd. du Nord-Est. Dezember 1885.

— Tuberculose et sels de cuivre. Ebenda. März 1886.

— Tuberculose et sels (phosphate) de cuivre. Ebenda. Februar 1887.

— Le phosphate de cuivre et la tuberculose. Rev. générale de clinique et de Thérapeutique. September 1887.

Luton, E., Tuberculoses chirurgicales et phosphate de cuivre. Rev. mens. des malad. de l'enf. Dezember 1892.

— Traitement de la tuberculose par les sels de cuivre. Thèse de Paris. 1894.

— Nouvelles observations de tuberculoses traitées par l'acétate de cuivre. Union méd. du Nord-Est. Januar 1897.

— Les injections cupriques dans la tuberculose. Ebenda. Oktober 1912.

— Tuberculose et sels de cuivre. Prov. méd. Dezember 1912.

— Le traitement de la tuberculose par les sels de cuivre en France et à l'étranger. (1885 bis 1912.) Reims 1913.

Massol, L., et M. Breton, Toxité intercerebrale de quelques sels métalliques chez le cobaya. Compt. rend. Soc. biol. 66. 1909. Nr. 18.

Mehler und Ascher, Zur Chemotherapie der Tuberkulose. Versuche mit Borcholin (Cupytal). Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 14.

Meißen, Beiträge zur Chemotherapie der Tuberkulose (Lungentuberkulose). Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 23. 1912. Heft 2. Nach Vorträgen auf der internat. Tuberkulosekonf. u. d. internat. Tuberkulosekongr. in Rom. April 1912.

— Weitere Erfahrungen mit einer Chemotherapie der Tuberkulose. Naturforscher- u. Ärzteversammlung in Münster. Innere Abt. September 1912. Verhandlungen S. 56.

— Zur Chemotherapie der Tuberkulose. Die Toxizität des Kupfers. Zeitschr. f. Tuberkulose. 21. 1914. Heft 5.

Menteberger, Beitrag zur Gold- und Kupferbehandlung des Lupus vulgaris. Dermatol. Wochenschr. 1914. Nr. 6. S. 14.

Messerschmidt, Das Desinfektionsvermögen der Metalle und seine Ursachen mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung des Kupfers. 1916. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. 82, Heft 2.

Millardet et Gayon, Recherches nouvelles sur l'action des composés cuivreux sur le developpement du Perenospora de la vigne. Compt. rend. Ac. de Paris. 104, 1887. S. 342 und Compt. rend. 1885. S. 929.

Morisuke, Otani, The treatment of tuberculosis with cyanocuprol. Journ. of Experim. med. 24. S. 187 bis 206.

Münch, Heilung eines Falles von Chorioiditis disseminata durch intravenöse Tuberkuproseeinspritzungen. Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 28.

Natonek, Desider, und Helene Reitmann, Beobachtungen über die antibakterielle Wirkung von Münzen auf Nährböden. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. 79. 1915. S. 345. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. 64. 1915. S. 8.

Neuberg und W. Caspari, Tumoraffine Substanzen. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 375. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. 58. S. 607.

Norman und G. Measchen, Kupferbehandlung der Hauttuberkulose. Brit. med. Journ. 18. X. 1913.

Ottolenghi, Über eine besondere Methode zur Untersuchung des präventiven und kurativen Wertes der Medikamente bei den Trypanosomyasen. Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 5.

Oppenheim, Über therapeutische Versuche mit Kupferlezithinpräparaten an Kindern mit chirurgischer Tuberkulose. (Finklersches Heilverfahren.) Ebenda. 1914. Nr. 24.

Pawlow, Med. Obosrenje. 67. 1907. Nr. 11. Ref. Monatsheft f. prakt. Dermatol. 45. 1907. S. 361.

Pécholier et St. Pierre, Revue gén. de clin. et de thér. 7. Januar 1891.

Pekanowitsch, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 39.

Pfeiffer und Kadletz, Das reduzierte Fuchsin als Indikator der olygodynamischen Wirkung der Kupfersalze. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 32.

Poetschke, P., Keimtötende Wirkung von Zahnzementen. Journ. of Ind. and Eng. Chem. 7. 1915. S. 195. Nach Chem. Zentralbl. 1. 1915. S. 127 f. und Zentralbl. f. Bakteriol. 64. 1916. S. 480.

Pohl, Zur Chemotherapie der Tuberkulose. Wiener klin. Wochenschr. 1914. 27. Jahrg. Nr. 5.

Prévost, Mémoire sur la cause immédiate de la carie ou charbon des blés. Montauban 1807. Compt. rend. 1885. S. 1224.

Price, Medical Record. Mai 1894. Ärztl. Rundschau. 1894. Nr. 24.

Rademacher, Rechtfertigung der von den Gelehrten mißkannten, verstandesrechten Erfahrungsheillehre der alten scheidekünstigen Geheimärzte und freie Mitteilung der Ergebnisse einer 25jährigen Erprobung dieser Lehre am Krankenbette. 2. Berlin 1843 u. 1852.

Ronquette, Bulletin de la Phthisie pulmonaire. Revue trimestrielle des recherches expériment. cliniques et thérapeut. sur la tuberculose. Juni 1888.

Ruelle, Sels de cuivre et arthropathies tuberculeuses. Centre med. et pharm. April 1906.

Saxl, P., Die oligodynamische Wirkung der Metalle und Metallsalze. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 45. S. 1426.
— Über die keimtötende Fernwirkung von Metallen. Ebenda. 1917. Nr. 23 u. 28.
Sellei, J., Behandlung des Lupus mit Kupferpräparaten. Budapesti Orvosi Usaag. 1913. Nr. 52.
Selter, Heilungsversuche bei Tuberkulose. Beitr. z. Kinik d. Tuberkulose. 24. 1912.
Sorgo, J., Erfahrungen mit dem Finklerschen Heilverfahren bei Lungenphthise. Verhandl. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Wien 1913.
Soulier, Traité de Thérapeutique et de Pharmacologie. 1891. S. 501.
Spiro, K., Die oligodynamische Wirkung des Kupfers. Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 47. S. 1601.
Springer, A., und A. Springer jun., Antiseptic action of copper. Journ. of ind. and. engrin. Chem. 1909. S. 676. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. 48. S. 563.
Stanculeami und Mihail, Das Trachom nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung. Wien u. Leipzig 1912.
Stenczel, Zur Therapie des weichen Geschwüres und seiner Komplikationen. Wiener med. Wochenschr. 1903. Nr. 34.
Stern, Histologische Untersuchungen über die Wirkung der Kupfersalze (Lecutylsalben) bei Lupus. Med. Klin. 1914. Nr. 22. S. 938.
— Zur Frage der Kupfertherapie bei äußerer Tuberkulose. Ebenda. 1914. Nr. 11.
Strauß, A., Beiträge zur Chemotherapie der Tuberkulose. (Äußere Tuberkulose.) Nach Vorträgen auf dem internationalen Tuberkulosekongreß in Rom. April 1912. In: Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 23. 1912. Heft 2.
— Weiterer Beitrag zur Chemotherapie der äußeren Tuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 11.
— Die Kupferbehandlung der äußeren Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 11.
— The Chemotherapie of external Tuberculosis. The Urologic and cutaneous Review. Januar 1913.
— Die äußere Tuberkulose spez. Hauttuberkulose und ihre Behandlung mit Lezithinkupfer (Lecutyl). Strahlentherapie. 3. Nr. 2.
— Weiterer Beitrag zur Lecutylbehandlung bei innerer und äußerer Tuberkulose. Med. Klin. 1914. Nr. 2.
— Kupferbehandlung der Tuberkulose und Chemotherapie. Zeitschr. f. Chemotherapie u. verwandte Gebiete. 2. 1914.
— Weitere Beiträge (Anleitung) zur Behandlung der Haut und chirurgischen Tuberkulose mit Lecutyl und Lezithinkupfer. Med. Klin. 1914. Nr. 2.
— Die Kupfertherapie der Schleimhauttuberkulose der oberen Luftwege mit Lecutylinhalationen. Derm. Wochenschr. 59. 1914.
— und Miedreich, Die Grundsätze einer rationellen Behandlung der Hauttuberkulose unter besonderer Berücksichtigung des Lecutyls. Arch. f. Derm. u. Syph. 20. Heft 1.
— Die Behandlung des Lupus mit Kupferlezithinverbindungen (Lecutyl). Tuberkulosis. 1915. Nr. 7.
— Weitere mit Lecutyl behandelte Fälle von äußerer Tuberkulose. Strahlentherapie. 6. 1915.
— Zur Lecutylbehandlung der Tuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 41.
— Siebzehn weitere mit Lecutyl behandelte Fälle von Lupus. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 1915.
— Über die Behandlung der äußeren Tuberkulose mit Lecutyl und künstlichem Sonnenlicht. Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 13.
— Über die gleichzeitige Behandlung der äußeren Tuberkulose mit Kupfer und ultraviolettem Licht. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. August 1916. S. 48.
— Erfolge und Aussichten der Chemotherapie des Lupus. Verhandl. d. V. Sitzung d. Lupus-Ausschusses d. Deutsch. Zentral-Komitees z. Bekämpfung d. Tuberkulose. Mai 1917.

Schlosberg, H. S., Zur Frage der Heilbarkeit der Gonorrhöe bei Prostituierten. Derm. Zeitschr. 20. 1913. S. 503.
Schönfeld, Neuere Methoden der Lupusbehandlung. Derm. Wochenschr. 1914. Nr. 21. S. 599.
Schröder, Über neuere Medikamente und Nährmittel zur Behandlung der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose. 28. Heft 9.
— und Kaufmann, XV. Jahresbericht der Heilanstalt für Lungenkranke Schönberg Obt. Neuenbürg, nebst therap. Bemerk. 1914. S. 5.
Schulz, H., Arsenigsaures Kupfer bei akuten Erkrankungen des Darmes. Deutsche med. Wochenschr. 1890. S. 377, 378 u. Therap. Monatshefte. Jahrg. IV. 1890. S. 307.
Thedering, Über Heliotherapie im Tieflande nebst Bemerkungen über den neueren Stand der Lupustherapie. Strahlentherapie. 6. 1915.
Tschirch, Das Kupfer vom Standpunkt der gerichtlichen Chemie, Toxikologie und Hygiene. Stuttgart 1893.
Uhl, R., Beiträge zur Kenntnis der trypenociden Wirkung verschiedener Metallverbindungen. Arch. de Pharmacologie et de Therapie. 23. 1913. S. 73.
— Die Toxizität des Kupfers. Zeitschr. f. Tuberkulose. 22. Heft 1 u. Münchner med. Wochenschr. 1914. S. 1004.
Vulpian, Mericourt, Burcq, Le cuivre contre le choléra. Paris 1867.
Werther, Die Kupferbehandlung des Lupus vulgaris hat keine Vorzüge vor älteren Methoden. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 365. S. 1136.
Wilcke, Versuch einen Typhusbazillenträger frei von Typhusbazillen zu machen. Zeitschr. f. Med.-Beamte. 1913. Nr. 20. S. 712. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. 61. 1914. S. 300.
Wirtz, Untersuchung über die bakterizide Kraft von Zink- und Kupferiontophorese. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jahrg. 48. 10. 1910. Nr. 5. S. 89.
Wise, T. A., Hindu system of Medicin. S. 324.
Wüthrich, Dissert. Bern 1892 (abgedr. in Soraners Zeitschr. f. Pflanzenkrankh.).

In der medizinischen Literatur der verschiedensten Zeiten taucht das Kupfer wiederholt als Heilmittel auf, und zwar wird seine Heilkraft namentlich bei solchen Erkrankungen gerühmt, die wir heute zu den Infektionskrankheiten zählen. Wie Kobert berichtet, reicht die Kenntnis einzelner pharmakologischer Wirkungen der Kupfersalze mindestens bis in das zweite Jahrtausend vor Beginn unserer Zeitrechnung zurück, indem schon die alten Ägypter einzelne Kupfersalze als Ätzmittel und als Adstrigens verwendet haben. Es waren dies der Grünspan, Cuprum subaceticum, bereitet durch das Zusammenbringen von Kupfer und Weintrester (Schmidt: Pharmazeut. Chemie), der Malachit, Kupfercarbonat, und der Kupfervitriol, Cuprum sulfuricum crudum, aus den Grubenwässern der Kupferbergwerke Cyperns und Spaniens. Im Arzneischatz des Hippokrates wird außer diesen Kupferpräparaten noch der Kupferhammerschlag, Cuprum oxydatum nigrum, erwähnt. Von Hippokrates und seiner Schule wurde das Kupfer aber nicht wie bisher nur äußerlich sondern auch innerlich verwendet. Als äußere Heilmittel gehörten die Kupferpräparate in jener Zeit wegen der Häufigkeit der Hautkrankheiten zu den unentbehrlichsten (Heck), und auch in der Behandlung der Augenkrankheiten hatten sie bereits Eingang gefunden, namentlich bei der Bekämpfung des Trachoms, das schon damals zu den wohlbekannten Erkrankungen des Auges gehörte. (Stanculeami und Mihail.)

Die Indikation für die innerliche Verwendung der Kupfersalze bildeten die Lungenkrankheiten. Bei den Persern und Indern scheint, wie Kobert berichtet und aus den historischen Studien Abdul Achundows und T. A. Wises hervorgeht, schon im frühen Mittelalter die Behandlung der Lungenkrankheiten mit Kupferpräparaten festen Fuß gefaßt zu haben. Durch Paracelsus wurden Kupferpräparate, namentlich das Cuprum sulfuricum, als Brechmittel in der Therapie eingeführt, und Rademacher bezeichnet das Kupfer als das älteste Universalmittel der Geheimärzte, auch das „Allheil“ des Lullius sei weiter nichts als Kupfer gewesen. Dieses gilt auch für den „Liquor antimiasmaticus Beisseri“, einem Geheimmittel, das Ende des 17. Jahrhunderts aus Indien zu uns herüber kam und das in der Schweiz, in Holland und Deutschland von vielen Ärzten, wie berichtet wird, mit Erfolg innerlich und äußerlich bei verschiedenen Krankheiten, namentlich bei Lues, angewendet wurde. Der Züricher Arzt Köchlin fand, daß der Liquor aus einer wässerigen Lösung von Kupfersalmiak bestand, der nun nach seiner Vorschrift dargestellt „Liquor cupri ammoniato-muriatici Koechlini“ genannt wurde. Die Vorschrift der Darstellung lautet: „3 g Kupferoxyd werden in 12 g offizineller reiner Salzsäure gelöst und alsdann diese Lösung mit 60 g Chlorammonium und so viel Wasser versetzt, daß das Ganze 300 g beträgt“. Ähnliche Kupfersalmiaklösungen wurden von Buchner München, Goelis-Wien und Helvetius-Frankreich zusammengesetzt und von vielen Ärzten in Deutschland und auswärts als Panacee gepriesen. Sie fanden besonders gegen Syphilis, Skrofulose, Rachitis, Schwindsucht, maligne Tumoren, Chorea, Ekzem und andere Erkrankungen Verwendung (Kobert). Nach 20 jähriger Prüfung war Köchlin von der Wirksamkeit des Kupfersalmiaks bei den genannten Krankheiten noch fest überzeugt. Auch bei Cholera schrieb er dem Liquor Heilwirkung zu, und dieser Ansicht traten später auch A. Hoffmann und Burcq bei. Nach Burcq und seinen Mitarbeitern sollen Kupfersalze sogar gegen Cholera und Typhus immun machen. Burcq gründet seine Ansicht auf außerordentlich interessante statistische Erhebungen, die teils durch ihn selbst, teils durch andere während der Choleraepidemien 1835, 1849, 1854 und besonders 1865 und 1866 in Paris und anderwärts gemacht worden sind. In Paris betrug während dieser Epidemien die Sterblichkeit an Cholera der gesamten Bevölkerung:

	Auf 10000	Seelen	37	Todesfälle	
bei Kupferarbeitern	10000	„	2,8	„	(auf 35000 8 Tote)
„ Eisenarbeitern	10000	„	72	„	(„ 28000 202 „)
„ anderen Metallarbeitern	10000	„	56	„	(„ 7500 42 „)

In Toulon starben während der fürchterlichen Epidemie von 1865 von der Gesamtbevölkerung bei 30 bis 35000 Einwohnern täglich etwa 90 Menschen an Cholera. Von den Kupferarbeitern forderte die Seuche während ihrer ganzen Dauer — von 400 Arbeitern — 1 = 25 auf

10000. In Marseille starb von 300 Kupferarbeitern kein einziger an Cholera, während von 100 Bleiarbeitern 4 der Krankeit erlagen, auf 10000 berechnet 400.

Auch in den Epidemien der Jahre 1835, 1849, 1854 wurde diese Immunität gegen Cholera bei den Kupferarbeitern in Frankreich, Spanien und Schweden beobachtet, wie aus Berichten von Pietra-Santa (Kupferarbeiter „des Madelonnettes“ 1849 und 1854), Huß-Stockholm (Kupferbergwerksarbeiter), Pecholier et Saint-Pierre-Montpellier (Grünspandestillationsarbeiter), Cassiano de Prodo (Kupferbergwerksarbeiter in Tinta in Spanien), Gallarini und Rogatis (Kupferbergwerke Neapel und Florenz) hervorgeht.

Nach den Erhebungen Burcqs betrugen somit die Todesfälle von Kupferarbeitern an Cholera durchschnittlich nur den 15. bis 25. Teil der Todesfälle der Gesamtbevölkerung infolge dieser Seuche. Bedingung für die Schutzwirkung ist, daß die Kupferzufuhr in kleinen Mengen eine kontinuierliche, und daß kein Eisen dem Kupfer beigemischt sei. In Fällen gleichzeitiger Eisenzufuhr bleibt die Schutzwirkung des Kupfers aus.

Beim Typhus hat Burcq die analoge Beobachtung gemacht: daß Kupferarbeiter gegen die Infektion ebenso geschützt sind, wie mit Pockenvirus Geimpfte gegen Pocken.

Von verschiedenen Seiten wurde das Kupfer als Spezifikum gegen Nervenkrankheiten, namentlich gegen Epilepsie (Neumann und Charcotsche Schule, vgl. Gautier, „Le cuivre et le plomb“, S. 112) bezeichnet. Es wurden große Dosen verabreicht, 0,1 bis 0,3 g Cupr. sulf. ammoniat. täglich und monatelang. Kupferoxyd, Ammonium-Sulfat, wurde zuerst von Stisser (1693) in Helmstedt bereitet und als Arcanum epilepticum arzneilich verwendet. Auf Veranlassung des Hessischen Stabsarztes Hoffmann (1831) fand der Kupfervitriol bei der Behandlung der Croup und Diphtherie Verwendung in erster Linie als Emetikum und die Berichte der Ärzte, sagt Kobert, „lauten mindestens so günstig, als heutzutage die der begeistertsten Anhänger des antidiphtherischen Serums. Bei dem Durchlesen derselben bekommt man keineswegs den Eindruck, als ob es sich hier lediglich um die heilsame Wirkung des Erbrechens gehandelt hätte“ (vgl. auch Dierbach [1847]).

Nicht weniger begeistert als Köchlin von der Arzneiwirkung des Kupfers war der Gochemer Arzt Rademacher (1843), der, veranlaßt durch das Studium des Paracelsus und der Schriften der Geheimärzte, verschiedene Kupfersalze in mehr als 25jähriger Tätigkeit am Krankenbett auf ihre Heilwirkung prüfte. Er kam zu dem Schluß, daß dem Kupfer in der richtigen Weise verwendet, in der Tat die Eigenschaften eines Universalmittels zukomme. Die Heilkraft des Kupfers äußere sich aber nur bei Krankheiten, die sogenannte „Kupferaffektionen“ sind, d. h. auf einer eigentümlichen Disposition des Körpers beruhen, die durch Kupfer beeinflußt werden kann und nicht zu den „Urorganleiden“ gehören. Zu den durch Kupfer heilbaren Leiden rechnet Rademacher: Bräune, Scharlach, Lungenschwindsucht in be-

stimmten Stadien, Pleuritis, Wurmerkrankungen, chronische Hautausschläge u. a. m., also eine Reihe von Krankheiten, die durch spezifische Erreger hervorgerufen werden. Rademacher bediente sich als innerliches Arzneimittel neben dem schwachen Kupferoxyd hauptsächlich der Tinctura cupri acetici Rademacheri, die ihm am besten verträglich und wirksam erschien. 12 Teile krystallisiertes reines Kupfersulfat wird mit 15 Teilen krystallisiertem Bleiacetat zu einem gleichmäßigen Brei zerrieben, mit 68 Teilen Aq. dest. erhitzt bis zum Kochen, nach dem Erkalten werden 52 Teile Alkohol 90- bis 91proz. zugefügt. Die Tinktur enthält etwa 7,2 Proz. Kupferacetat. Um ihre in größeren Dosen Übligkeit erregende Wirkung zu paralysieren, setzte er der Tinktur Zimtsäure zu.

Bevor aber Rademacher das Kupfer am Krankenbett versuchte, hatte er an sich selber die Probe gemacht und gefunden, daß Kupfersalze lange Zeit hindurch von dem Gesunden in großen Dosen ohne nachteilige Folgen genommen werden können. Er selbst hatte 8 Monate lang täglich 240 mg Kupferoxyd ohne Schaden eingenommen und dadurch die landläufige Ansicht von der großen Giftigkeit der Kupfersalze für den Menschen entkräftet. In den Canstatter Jahresberichten 1853 erwähnt von Falk in seinem Referat über die Leistungen in der Pharmakodynamik und Toxikologie die günstige Wirkung, die Hoppe in Basel dem Kupfer als Verteilungssalbe bei geschwollenen Drüsen zuschreibt. Die Salbe bestand aus $^1/_2$ bis 10 Gran schwarzem Kupferoxyd und 1 Drachme Fett. Verhärtung der Speicheldrüsen sah Hoppe in Zeit von wenigen Tagen erweichen und sich verlieren. Angeschwollene Drüsen unterhalb und längs des Unterkiefers wurden durch Kupfersalbe besser als durch jedes andere Mittel zerteilt und beseitigt. Bei alten Knoten dauerte die Behandlung monatelang. Faustgroße Knoten wurden auf Eigröße verkleinert. Zuweilen sah Hoppe die Drüsenknoten unter dem Einfluß der Kupfersalbe vereitern. Auch gegen Kröpfe erwies sich die Kupfersalbe als gutes, schnelles und vollkommenes Heilmittel. Hornhautflecke wurden ebenfalls mit Erfolg mit der Verteilungssalbe behandelt, zuerst mit der schwachen Salbe ($^1/_2$ Gran schwarzes Kupferoxyd in 1 Drachme Fett), die täglich 1- bis 2mal in kleinen Portionen in das Auge eingestrichen wurde, später mit der höher konzentrierten, doch kam die Salbe nur nach vorausgegangener Behandlung der Bläschen und Geschwüre bildenden Entzündung mit essigsaurer Kupfertinktur zur vollen Wirkung. Auch später fanden mit Kupfersulfat bereitete Doppelsalze in der Augenheilkunde Verwendung, so der durch Zusammenschmelzen von Salpeter, Alaun und Kampfer mit Kupfersulfat erhaltene: Heiligenstein, Götterstein, Augenstein, Cuprum aluminatum, Lapis divinus s. ophthalmicus, Pierre divine de St. Yves, bei entzündlichen Affektionen des Auges, Hornhautflecken, Hornhautgeschwüren, als Ätzstift oder in filtrierter wässeriger Lösung (1 : 100 bis 500) (Husemann).

Zusammenfassendes über die in der ersten Hälfte des verflossenen Jahrhunderts gebräuchlichen Kupferpräparate als Arzneimittel finden

wir in Aschenbrenner und Siebert, „Die neuen Arzneimittel“. Als damals in der Therapie verwendet werden angeführt: Cuprum muriaticum oxydatum, Kupferchlorid, neutrales, salzsaures Kupferoxyd. Es wird ihnen die Wirkung eines Alterans, Tonicum, eines die Se- und Exkretion befördenden, den Topor und die Verstimmung des Unterleibes-Gangliensystems hebenden Medikamentes zugeschrieben. Verwendet wurden diese Kupfersalze bei Skrofulose, Rachitis, Wassersucht, Hautaffektionen und es wird besonders erwähnt, daß in neuerer Zeit ihre Anwendung bei Lues inveterata und überhaupt gegen Dyskrasien und davon abhängende Neurosen empfohlen worden sei (Martini). Nach Husemann werden Kupferpräparate auch als Prophylaktikum gegen Lyssa (Herbst) und nach Ewald und Kobert als Antidot gegen Phosphor gegeben. Auch als Wurmmittel wurden Kupferpräparate, namentlich das Schwefelkupferoxyd, beim Menschen und auch in der Tierheilkunde verwendet (Rademacher, Husemann, Kobert, Ewald). Die Erfahrungen Burcqs bezüglich der guten Leistungen der Kupfersalze bei Behandlung der Cholera und des Typhus wurden Anfang der neunziger Jahre durch J. Aulde und Broughton bestätigt. Aulde in Philadelphia publizierte die Erfahrungen einer größeren Anzahl (50) von Ärzten, die die Wirkung des arsenigsauren Kupfers bei der Behandlung akuter Darmerkrankungen wie bei Ruhr, Cholera, Brechdurchfall, Durchfall verschiedener Ätiologie — Typhus, Tuberkulose — erprobt hatten. Die Arbeit ist von H. Schulz in den Therapeutischen Monatsheften und in der Deutschen medizinischen Wochenschrift referiert. Als zweckmäßigste Art der Dosierung hatte sich die häufige Verabreichung kleinster Kupfermengen gezeigt. Für einen Fall von Cholera asiatica betrug z. B. die Tagesdosis 0,0006 g des Kupfersalzes, das in 120 bis 180 g Wasser gelöst war. Die Arznei wurde zunächst alle 10 Minuten, dann stündlich, falls notwendig halbstündlich verabfolgt. In Fällen, in denen Wasser nicht angezeigt war, wurden Tabletten gegeben, die je 0,0006 bis 0,00012 g arsenigsaures Kupfer enthielten. Der Erfolg der Behandlung trat nach den mitgeteilten Krankengeschichten auch bei sehr schweren Fällen von Cholera asiatica und infantum bisweilen schon nach Verabreichung der ersten Dosen ein. Die Mehrzahl der Ärzte, die das Präparat geprüft hatten, sprechen von einer überraschenden, geradezu spezifisch erscheinenden Wirkung. Nur wenige hatten Mißerfolge zu verzeichnen. Je früher die Behandlung eingeleitet wurde, desto sicherer war auf prompten Erfolg zu rechnen. In fortgeschrittenen Fällen empfahl es sich gleichzeitig Opiate zu verwenden, in niederer Dosierung. Schulz führt die Wirkung des arsenigsauern Kupfers in diesen kleinen Dosen nicht auf die antibazilläre Kraft des Metalles zurück, sondern erklärt die Wirkung daraus, daß beide Mittel, Arsen und Kupfer, starke Darmgifte sind, die in den sehr niederen Dosen als energische Stimulantia für diese Gewebe wirken und die natürlichen Abwehrkräfte steigern. Auch Broughton empfiehlt das arsenigsaure Kupfer warm. Er hatte damit ganz ausgezeichnete Erfolge bei der Behandlung von Durchfällen, die allen anderen Medi-

kamenten Widerstand leisteten; sowohl bei Diarrhöen der Phthisiker wie bei Kinderdiarrhöen und auch bei Typhusdurchfällen. Gleichzeitig wirkte das Mittel gut auf die Nachtschweiße der Phthisiker. Er verabreichte das Medikament in doppelt so hoher Konzentration als Aulde: 0,0012 g arsenigsaures Kupfer auf 120 g Wasser. Es wurde viertelstündlich ein Teelöffel der Lösung verabreicht, und zwar Stunden hindurch, und später dieselbe Menge stündlich bzw. 2- bis 3 stünldich. Nur in einem Fall mußte die Medizin wegen heftigen Erbrechens ausgesetzt werden. Weitere Mitteilungen über die Behandlung akuter und chronischer Diarrhöen finden sich in der Therapeutic Gazette 1891, S. 27 von Bentley.

Soulier verwendete verschiedene Kupferpräparate bei Adenitis chronica, Ekzem, Impetigo, Chorea und Fascialisneuralgie. Dumoulin bei Adenitis chronica, Ekzem und Skrofulose; Price bei Syphilis, Pecholier, St. Pierre, Liégeois, Hare, V. Cervello und Barabini bei Chlorose und Anämieen. Die beiden Erstgenannten hatten beobachtet, daß die Kupferarbeiterinnen in Südfrankreich nicht das blasse Aussehen hatten, das bei den Frauen von Montpellier sehr häufig war, und daß bleichsüchtige Frauen, wenn sie in Kupferwerkstätten eintraten, gutes Aussehen bekamen. Millon nimmt an, daß das Kupfer einen normalen Bestandteil des Blutes bildet, in den roten Blutzellen enthalten sei, und daß ebensogut eine Chlorose infolge Kupferarmut des Blutes wie durch Eisenarmut entstehen könne (Gautier). Bei der Behandlung der Chlorose und Anämie durch Kupfer bedienten sich die Autoren nicht der ätzenden Kupfersalze, sondern des nichtätzenden phosphorsauern Kupfers.

1896 empfahl Clemens gegen das Blatternkontagium die Verwendung von Chlorkupferdämpfen.

Auf die in den Zeitraum von 1885 bis 1895 fallenden Arbeiten über die Kupfertherapie der Tuberkulose von Luton und seiner Schule komme ich später zurück. Nach 1896 finden wir in der medizinischen Literatur nur wenig Anhaltspunkte über die Kupfertherapie der Infektionskrankheiten, auch nicht in Frankreich, wo durch Burcq, der seine Forschungen über die Desinfektionskraft der Kupfersalze bis in die achtziger Jahre fortgesetzt, der Boden dafür schon in den sechziger Jahren vorbereitet war.

Burcq war von der desinfizierenden Wirkung des Kupfers so überzeugt, daß er 1880 den Vorschlag machte, die Holzteile (Wände und Böden) der Infektionsbaracken, die Vorhänge, Betten und die Wäsche der Kranken mit Kupfersalzlösungen zu tränken.

Zu den ersten Angaben über therapeutische Versuche mit Kupfersalzen in diesem Jahrhundert gehören die von Ottolenghi, der elektrische Kolloide verschiedener Metalle, auch die des Kupfers, gegen Trypanosomeninfektionen verwendete. In dasselbe Jahr fallen meine ersten Experimente über die erfolgreiche Behandlung der Nematodenerkrankungen des Wildes und der Weidetiere mit Kupfersalzen (Lungen- und Darmwurmseuchen). Es hatte sich gezeigt, daß die Erreger dieser

Krankheiten äußerst kupferempfindlich sind und sowohl außerhalb als auch innerhalb ihres Wirtes durch kleine Kupfermengen abgetötet werden. Durch Fütterung von Kupferlecksalz, (3,5 Teile Kupferchlorid auf 100 Teile Kochsalz) pro Dosis 5 bis 10 g, konnten an Lungen- und Darmwurmseuche erkrankte Tiere auch schon in fortgeschrittenen Stadien noch geheilt werden.

Diese Versuche wurden auch auf Trichinella spiralis und auf Ankylostoma duodenalis ausgedehnt und es ließ sich auch bei diesen Nematodenarten ausgesprochene Kupferaffinität und Empfindlichkeit feststellen. Das Experiment am Meerschweinchen und Kaninchen ergab, daß auch die durch Verfütterung in den Darm gelangten Darmtrichinellen, sowohl wie deren zur Auswanderung in die Muskulatur bestimmte Nachkommenschaft durch intern verabreichte Kupfersalze abgetötet werden. Wurden die mit Muskeltrichinellen enthaltendem Fleisch gefütterten Versuchstiere nach 8 bis 9 Tagen mit Lecutylemulsion (zimtsaures Kupferlecithin) per os behandelt und die Behandlung 14 Tage bis 6 Wochen durchgeführt, so fanden sich in der Muskulatur der behandelten Tiere gar keine oder nur ganz vereinzelte Trichinellen, während das Muskelfleisch der Kontrollen die Trichinellen in Unmassen enthielt (1000—2400 Stück in 1 g Fleisch). Intravenöse Behandlung zeigte sich weniger wirksam, subcutane Einspritzungen der Kupferlezithinemulsion wirkten nur im Diffusionsbereich abtötend auf die Trichinellen ein. Versuche am Menschen mit Kupfersalzen bei Trichinose liegen bis jetzt noch nicht vor. Bei Askariden, Trichocephalen und Oxyuriden zeigte sich die Kupferbehandlung auch beim Menschen wirksam. Fürst (Rellinghausen) erzielte bei Oxyuriasis in 3 Fällen, in denen andere Kuren nicht genützt hatten, durch Behandlung mit Kupfertropon Heilung. Erwachsene erhielten täglich 6, Kinder 3 Tropontabletten. Jede Tablette enthielt 5 mg Kupferchlorid. Außerdem wurde jeden Abend ein Klystier mit 1 bis $^1/_4$ l Wasser und 4 bis 1 Eßlöffel essigsaurer Tonerde verabreicht. Schon nach 3 tägiger Behandlung war eine deutliche Abnahme der Wurmeier im Kot zu beobachten. (Vgl. Gräfin von Linden: „Die bisherigen Ergebnisse der Kupferbehandlung der Nematodenerkrankungen usw.)

Bei Askaris und Trichocephalus — Infektionen habe ich selbst verschiedene Fälle beobachtet, in denen der Gebrauch des zimtsauern Kupferlezithins — Lecutyl — den Abgang der Parasiten in wenigen Tagen zur Folge hatte, der vorher vergeblich durch wiederholte Santoninkuren herbeizuführen versucht worden war. In einem Fall entleerten sich bei einer Patientin, nach 4 tägigem Gebrauch von täglich 6 Lecutylpillen, genau wie in einem von Rademacher erwähnten Fall mehrere Wurmknäule, deren einer aus 27 Askariden bestand. Der Abgang kleinerer Exemplare war noch während des ganzen folgenden Tages zu beobachten. (Vgl. Gräfin von Linden: Das Kupfer als Wurmmittel.)

Zur äußerlichen Verwendung dienten Kupfersalze seit längerer Zeit zur Behandlung des weichen Schankergeschwüres. Es wurden 25 Proz. Lösungen von Kupfersulfat in das Geschwür eingespritzt, um das Gift schnell abzutöten (Stenczel und Pawlow, vgl. auch Alm-

kwist). Kreibisch hat das Cupr. sulf. in Substanz für Touschierungen von Schankergeschwüren empfohlen. Das Kupfer wurde indessen nicht nur als Ätzmittel angewandt. Wie Almkwist mitteilt, verwendete Lang-Wien schon 1900 und später Almkwist selbst Umschläge von nur $^1/_2$ Proz. Kupfersulfatlösung. Diese Methode hatte aber den Nachteil, daß die Wirkung nicht in die Ecken und Taschen eindrang und Schorfbildung hervorrief. Almkwist beseitigte diese Nachteile, indem er sich Kupferverbindungen bediente, die keine eiweißfällenden Eigenschaften hatten. Am besten erschien ihm für diese Zwecke das amidoessigsaure Kupferoxyd. Besser noch als Umschläge war die Behandlung der Geschwüre mit Kupfersalbe, die aus amidoessigsaurem Kupferoxyd ohne Fett, sondern mit Glycerin oder Schleim hergestellt war. Almkwist behandelte mit dieser Salbe 39 Fälle von Ulcus molle und 31 von Bubo inguinalis mit dem Erfolg, daß sich die Geschwüre innerhalb 1 bis 4 Tagen reinigten. Die Salbe enthielt nur 1 bis 2 Proz. Kupfersalz, bzw. 0,2—0,4 Proz. Kupfer. Almkwist verfuhr in der Weise, daß er die durch Waschen gereinigten Geschwüre mit der Kupfersalbe einschmierte, eine dicke Salbenlage darüber deckte, darüber den Verband. Granulationen, auch dicke Schichten, wurden von der Salbe durchdrungen, da sie nicht eiweißfällend wirkt und tief in das Gewebe eindringt. Die Granulationen brauchten deshalb nicht abgeschabt zu werden, sie wurden allmählich dünner und nahmen frische rote Farbe an. Bei Phimosis wurde der reingespülte Präputialsack mit Kupfersalbe angefüllt, bis das Präputium etwas ausgespannt war.

Versuche der Kupferbehandlung der Gonorrhöe liegen von Schlasberg vor. Er arbeitete mit Cuprum citricum solubile, dem „Cusylol" in einer Auflösung von Traganthagrütze. Er hatte den Eindruck, daß Cusylolinjektionen bei der Gonorrhöe der Prostotuierten auch bei Erkrankung der Urethra und des Uterus in den meisten Fällen zur Heilung führen und daß das Mittel bei kräftiger Wirkung unschädlich ist.

Bei der Behandlung der Syphilis sind Fabry und Seelig zu dem Ergebnis gelangt, daß bei Verwendung von Kupfersalvarsan erheblich geringere Salvarsanmengen genügen, um manifeste Symptome zum Verschwinden zu bringen. Auch die Behandlung der Schlafkrankheit hat sich mit Kupfersalvarsan aussichtsreicher gestaltet (von der Branden). Organische Kupfersalze allein: Kupferacetessigester, komplexes Kupfersalz von O-Oxy-N-nitroso-phenyl-hydroxylamin ergaben dagegen bei Nagana infizierten Mäusen keine nennenswerte Beeinflussung (Uhl), wohl aber scheinen bei Trypanosomeninfektionen die elektrischen Kolloide des Kupfers wirksam zu sein (Ottolenghi). Haarausfall infolge von Infektionen mit Bact. endothrix wird nach Gnéguen durch 0,5 Proz. Kupfersulfatsalbe geheilt. Auch als Zahnzement wirken Kupfersalze antibakteriell (Poetsch, K. P.). Die Zugabe von Kupferoxydul, Cupriphosphat und Cuprojodid zu Zinkoxyd erhöht die antibakterielle Wirkung des letzeren. Zusatz von Cuprojodid zu kupferfreiem Zahnzement steigert die keimtötende Kraft proportional der Menge des Zusatzes.

Wilcke behandelte einen Typhusbazillenträger mit Erfolg mit

Cuprum aceticum. Die Kur dauerte vom 21. VIII. bis 7. IX, also 17 Tage lang. Patient erhielt täglich 2 mg Cupr. aceticum. Das Ergebnis war, daß vom 23. VIII. bis 13. IX. in 8 Stühlen keine Bazillen mehr gefunden wurden.

Von 1912 an behandeln verschiedene Arbeiten die Wirkung des Kupfers in der Geschwulsttherapie. Nach den bis jetzt vorliegenden Ergebnissen scheinen die intravenösen Einspritzungen des kolloidalen Kupfers einen gewissen Einfluß auf die Rückbildung der Carcinome, namentlich beim Menschen, zu entfalten. Neuberg und Caspari stellten fest, daß besonders die Verbindungen des Kupfers eine spezifische Geschwulstaffinität besitzen. Wenige Minuten nach der Einspritzung sind bei der getöteten Maus an der Geschwulst bereits Veränderungen zu sehen. Durch intravenöse Einspritzungen wurden Erweichungen, Verflüssigung und Höhlenbildung hervorgerufen. Lœb, Lyon, Mc. Clurg, Sweek, Leighton, Ishii beobachteten in einer erheblichen Zahl von inoperabeln Krebsen bei häufig wiederholten intravenösen Injektionen von kolloidalem Kupfer Rückbildungen, wenn das Wachstum nicht zu rasch war. In 19 weiteren Fällen trat nach anfänglicher Besserung zeitweise ein Rückschritt ein, während bei andern sichtliche Besserung des Allgemeinbefindens, Stillstand des Wachstums, Weichwerden des Tumors und der befallenen Drüsen erfolgte. An der Tumorbasis ließ sich die Proliferierung des Bindegewebes nachweisen. Auch bei der Maus, wo die Wirkung im allgemeinen eine geringere ist, wurde bei täglichen Injektionen Wachstumshemmung, in 2 Fällen Rückbildung mit Ulcerationen beobachtet. An völlige Heilungsmöglichkeit sei indessen kaum zu denken. Durch intravenöse Injektionen kolloidalen Kupfers vom 2. bis 6. Tage an nach der Transplantation von Mäusetumoren, die zu dieser Zeit auf den Tumor selbst noch ohne Einfluß sind, wird die Wirkung dieser Substanzen auf die Tumoren in späteren Stadien abgeschwächt, ebenso wenn die Injektionen vor der Transplantation gegeben werden.

Die Behandlung der Tuberkulose mit Kupfersalzen.

Die systematischsten Forschungen über Verwendung von Kupfersalzen in der Therapie sind bis jetzt auf dem Gebiet der Kupferbehandlung der Tuberkulose gemacht worden. Schon Luton Vater, der im Anfang der 80er Jahre die Wirkung der Kupfersalze bei tuberkulösen Erkrankungen der verschiedensten Art studierte, vermutete, daß die günstige Beeinflussung der tuberkulösen Hauterkrankungen durch den Liquor Villate (Kupfersulfat und Zinksulfat zu gleichen Teilen) nicht ausschließlich der ätzenden Wirkung der Kupfersalze zukomme, sondern in einer spezifischen Beeinflussung des Krankkeitsprozesses zu suchen sei. Um hierüber völlig ins klare zu kommen, verwandte er zur Behandlung tuberkulöser Erkrankungen Kupferpräparate von geringster Ätzwirkung wie: neutrales essigsaures Kupfer, wasserunlösliches dreibasisches Kupferphosphat suspendiert in Glycerin oder in Gummilösung, Kupferserum, eine Lösung,

in der das Kupfer als essigsaures Salz bei Anwesenheit von Natriumphosphat und Natriumsulfat enthalten war. Das „Kupferserum“ und das „kolloidale Kupferphosphat“ wurde hauptsächlich zu subcutanen Einspritzungen verwendet. Zur äußeren Behandlung dienten Lösungen und Salben, die essigsaures Kupfer enthielten. Auch zur innerlichen Behandlung mit Pillen, Lösungen, Pulvern bevorzugte Luton das essigsaure Kupfer. Die Dosierung wurde stets in den Grenzen gehalten, daß eine Giftwirkung des Kupfers auf den kranken Organismus ausgeschlossen war. Die mittlere Dosis betrug bei innerlicher und subcutaner Anwendung nicht mehr als 0,01 gr essigsaures Kupfer, was einer Menge des Metalles von 0,0038 g oder 3,8 mg entspricht. Subcutan wurde diese Kupfermenge alle 14 Tage einmal, innerlich täglich zweimal gegeben. Bei dieser Dosierung kamen, wie Luton sagt, die „mechanischen Nebenwirkungen“ des Präparates, d. h. Ätzwirkungen, Reizwirkungen auf den Magen-Darmkanal, die, wenn sie zu stark werden, die Heilwirkung sogar ganz aufheben können, nicht in Frage, so daß die therapeutischen Effekte klar zur Geltung kamen. Da mit der Diffusionsfähigkeit der Kupfersalze ihre dynamische Wirkung sich vergrößert, so wächst dieselbe auch mit der Verdünnung des Mittels.

Bei der Kupferbehandlung Tuberkulöser hat Luton sowohl Lokal- wie Allgemeinreaktionen beobachtet. Diese Reaktionen kommen nach seiner Meinung durch den Zerfall von Tuberkelbazillen zustande und gleichen in vielen Beziehungen den Tuberkulinreaktionen.

Bei Lupuskranken wurden die Krankheitsherde nach den Einspritzungen hyperämisch, sie umgaben sich mit einer entzündlichen Zone, die Knötchen schwollen an, so daß sie über das Niveau der Haut vorsprangen. Nach 2 bis 3 Tagen war diese Reaktion abgeklungen, sie wiederholte sich indessen nach jeder Injektion, wurde aber mit zunehmender Heilung schwächer. Bei tuberkulösen Gelenkserkrankungen vergrößerte sich die Schmerzhaftigkeit und Druckempfindlichkeit, die Unbeweglichkeit nahm zu, aber auch hier dauerte die Reaktion nur wenige Tage, und setzte nicht mehr ein, wenn Heilung erfolgte. Diese Reaktionen waren für tuberkulöse Erkrankungen so charakteristisch, daß sie Luton bei Gelenkserkrankungen fraglicher Natur als Diagnostikum ansah. Bei Drüsenerkrankungen verliefen die Kupfereinspritzungen sehr viel reaktionsloser, man beobachtete allerdings, daß die verschieblichen Drüsenpakete an Beweglichkeit verloren, anschwollen und daß der Füllungszustand der Venen im Unterhautgewebe zunahm.

Bei Lungenerkrankungen war es sehr viel schwieriger Lokalreaktionen festzustellen, es wurde nur bisweilen vermehrter Husten und Auswurf beobachtet. Die Hämoptœgefahr wurde nicht vergrößert. Bei Tuberkulosen ersten Grades veränderten sich nach den Einspritzungen die Atemgeräusche an den erkrankten Stellen, in günstigen Fällen trat sehr bald normale Atmung ein.

Diese Lokalreaktionen sind bei geschwächten Konstitutionen in der Regel stürmischer als bei kräftigen, wo sie sogar übersehen werden können.

Die von Luton beobachteten Allgemeinreaktionen bestehen in Temperatursteigerungen, die meistens an dem auf die Einspritzung folgenden Tag einsetzen und bis zum Abend den Höhepunkt erreichen und nach 2 bis 3 Tagen abgeklungen sind. Bei chronischen Tuberkulosen sind diese Temperaturreaktionen sehr gering, bei Lupus- und Drüsenerkrankungen fehlen sie oft ganz. Je schneller progredient und je ausgebreiteter die Fälle sind, desto heftiger und andauernder ist die Reaktion, die sich in der Regel nach jeder neuen Einspritzung wiederholt. Da zu starke Reaktionen der Ausbreitung der Krankheit Vorschub leisten können, so hat sich die Dosierung dem Zustand des Kranken genau anzupassen und bei schwerem aktiven Krankheitsverlauf eine niedere zu sein. Auch die Art des verwendeten Kupfersalzes beeinflußt die Reaktion, indem sie bei Kupferphosphat regelmäßig, bei amoniakalischen Lösungen von essigsauerm Kupfer selten beobachtet wurden. Auch bei der internen Kupferbehandlung durch den Magen fehlen Fieberreaktionen. Bei bestehendem Fieber tritt hier in günstigen Fällen Entfieberung ein.

Bei Krankheiten nicht tuberkulöser Natur hat Luton durch die Kupferbehandlung auch keine Allgemeinreaktionen beobachtet, auch die Allgemeinreaktionen waren somit für tuberkulöse Affektionen charakteristisch.

Was den Einfluß des Kupfers auf den Allgemeinzustand der Tuberkulösen betrifft, so hat Luton gesehen, daß sich nach dem Abklingen der Reaktionen nach 2 bis 3 Tagen bei den Patienten ein Umschwung in dem Befinden bemerkbar macht. Die Stimmung hob sich in auffallender Weise, das Aussehen besserte sich und das Gewicht nahm zu, obwohl keineswegs immer ein vermehrter Appetit zu verzeichnen war. Chlorotisch-anämische Erscheinungen verschwanden in kurzer Zeit, ebenso die so oft in dem Anfangsstadium der Tuberkulose beobachtete Dysmenorrhöe.

Die Ergebnisse der Lutonschen Versuche wurden außer von seinem Sohne 1894 von verschiedenen französischen und belgischen Ärzten nachgeprüft und bestätigt, von E. Charlier 1888, Dumoulin 1885, Alf. Stocquart 1888, Rouquette 1888, Ch. Liégeois 1890, A. Filleau 1893, Artault 1903, Ruelle 1906, Billard 1909, Gaussel 1911. Sie sind aber in der Ära des Tuberkulins so völlig in den Hintergrund getreten, daß in der neueren Literatur, jedenfalls in der deutschen, jeder Hinweis darauf fehlte. Die späteren zuerst 1912 publizierten Arbeiten von Lindens, Meißens und Strauß, über die Behandlung der Tuberkulose durch Kupfer bilden eine von den Lutonschen Forschungen gänzlich unabhängig entstandene, aber vollkommene Bestätigung derselben.

Die Arbeiten von Lindens zeigen, daß der Tuberkelbazillus eine größere Affinität zu Kupfersalzen besitzt als andere Bakterien, und daß Kupfersalze neben dieser ausgesprochenen Affinität eine außerordentlich große Giftigkeit für den Tuberkelbazillus entfalten. (In der Kultur Abtötung bei 1 : 1000000 Kupfergehalt.) In der Kultur genügt ein Kupfer-

gehalt, als Kupferlezithin zugefügt, von 0,1 mg in einer Verdünnung von 1:1000000, um das Wachstum der Tuberkelbazillen zu hemmen, und 1 mg in einer Verdünnung von 1:100000, um die überimpften Bazillen auf dem Nährboden abzutöten. Kupfersalzlösungen ohne Lezithin wirken etwas schwächer. Ferner haben ihre Versuche am Meerschweinchen ergeben, daß namentlich subcutane Einspritzungen von Kupfersalzlösungen oder Kupferlezithinemulsionen die schnell und tödlich verlaufende Impftuberkulose beim Meerschwein zum Stillstand bringen bzw. den akuten Krankheitsprozeß in einen chronischen zur bindegewebigen Vernarbung neigenden verwandeln und die Lebensdauer der behandelten Tiere gegenüber den Kontrollen erheblich, durchschnittlich um das Doppelte verlängern. Es wurden bei diesen Versuchen Lösungen von Kupferchlorid, Dimethylglykokollkupfer und Emulsionen von zimtsaurem Kupferlezithin verwendet, pro Einspritzung 3 bis 5 mg. Die mit subcutanen Kupfereinspritzungen und mit percutanen Kupfersalben-Einreibungen behandelten Tiere zeigten dieselben Reaktionen, die Luton beim Menschen beschreibt: Hyperämie der äußeren und inneren Herde, dem Tuberkulinfieber ähnliche Temperatursteigerungen, Entfieberung bei vorher fiebernden Fällen, Gewichtszunahmen, Wohlbefinden, das sich durch Lebhaftigkeit, glänzendes Fell und Freßlust kennzeichnete. (Als erster sichtbarer therapeutischer Effekt ergab sich die Verheilung der Impfabszesse, die in $^2/_3$ aller Fälle bei den behandelten Tieren eintrat, während sie bei den Kontrollen nur ausnahmsweise erfolgte. In den Organen der getöteten oder eingegangenen Versuchstiere waren die Krankheitsherde weniger zahlreich als bei den Kontrollen, zum Beweis, daß die Vermehrung der Krankheitserreger durch das Kupfer gehemmt worden war. Auch zeigten die vorhandenen Herde fibröse Umwandlung und Bakterienarmut bzw. keine Bakterien, während die Kontrollen in den verkästen Tuberkeln reichlich Bazillen enthielten.)

Versuche an Kaninchen zeigten, daß namentlich die intravenöse Vorbehandlung mit Kupferlezithinemulsionen die Empfänglichkeit der Versuchstiere gegen die tuberkulöse Infektion herabsetzt. Eine Schutzwirkung war auch dann noch zu konstatieren, wenn die Vorbehandlung ein halbes Jahr vor der Infektion abgeschlossen war.

Die Versuchsergebnisse von Lindens am Meerschwein wurden von Sellei, Budapest, bestätigt. Auch Sellei hatte den sichern Eindruck, daß die Kupferbehandlung beim tuberkulösen Meerschwein einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsprozeß ausübt und unter günstigen Bedingungen zur vollkommen Heilung führen kann. Eine weitere Bestätigung fanden die Versuche am Meerschwein durch Gensaburo Koga, der besonders dem Cyanocuprol, einem entgifteten Cyankupferpräparat, ausgesprochene Wirkung bei der experimentellen Tuberkulose des Meerschweinchens zuschreibt. Wie in den von Lindenschen Versuchen war auch hier in 33 Proz. der Fälle durch die Behandlung Krankheitsstillstand erreicht worden.

Weniger erfolgreich in ihren Versuchen waren Moewes und Jauer und der Amerikaner Harry J. Corper und Kaufmann. Präparate

und Dosierung waren bei den zuerst genannten Autoren eine von den von Lindenschen Versuchen abweichende, trotzdem waren auch in diesen Versuchen die die Infektion am längsten überlebenden Versuchstiere mit Kupfer behandelt. Die Autoren konnten sich aber nicht von einer Heilwirkung der Injektionen überzeugen. Bei den Kaufmannschen Versuchen scheinen die Meerschweinchen infolge von Kupfervergiftung eingegangen zu sein.

Die durch von Linden am Meerschwein gewonnenen Behandlungsergebnisse wurden zuerst von Finkler unter Assistenz seines damaligen Assistenten Selter für die Behandlung des tuberkulösen Menschen nutzbar gemacht und durch die systematischen Versuche Meißens und Strauß' für die Therapie der inneren und äußeren Tuberkulose ausgebaut und bestätigt.

Meißen bediente sich bei seinen Versuchen des Kupferchlorids in 1 bis 2 proz. Lösung zur subcutanen oder intramuskulären Einspritzung. Es wurden 47 Patienten der Behandlung unterworfen, mittelschwere Fälle und zwar offene zum Teil mehr oder weniger fieberhafte Lungentuberkulosen, des ausgesprochenen zweiten Stadiums, manche mit Komplikationen in Larynx und Pleura. Die Einspritzungen wurden 1 bis 2 mal wöchentlich ausgeführt und jedesmal $^1/_2$ bis 1 ccm der wäßrigen Lösung gleich 2 bis 3,7 mg Kupfer verabreicht. Die Kur wurde 2 bis 3 Monate fortgesetzt. Außer häufig auftretenden äußeren Reizerscheinungen zeigte die Behandlung keinerlei schädliche Einwirkungen. Deutliche Reaktionen an den Krankheitsherden, wie sie Luton beobachtet hat, werden von Meißen nicht gemeldet, Fiebersteigerungen schienen nur dann aufzutreten, wenn ein stärkerer entzündlicher Reiz an der Infektionsstelle entstand. Bei 80 Proz. der behandelten Fälle hatte Meißen den Eindruck, daß der Erfolg wesentlich günstiger war als in ähnlichen Fällen, wo nur die allgemeine Kur gebraucht wurde. In einzelnen Fällen war er von der günstigen Wirkung sogar überrascht. Der Erfolg trat aber selten nach wenigen Einspritzungen, meist erst nach und nach hervor. Bestehendes Fieber verschwand in der Regel langsam und allmählich besserte sich auch der örtliche Befund, verminderten sich die Rasselgeräusche und mit ihnen Husten und Auswurf, der ziemlich sicher rascher bazillenfrei wurde, als in nicht behandelten Fällen. Manchmal sah Meißen das Fieber aber auch schneller schwinden, so bei einem jungen Mädchen, das außer einer Spitzeninfiltration einen beginnenden Fungus genu hatte und seit Monaten dauernd fieberte. Die gewöhnliche Kur und die Behandlung mit einem immobilisierenden Verband änderten diesen hartnäckigen Fieberzustand nicht, das Fieber schwand aber nach der zweiten oder dritten Kupfereinspritzung. Wir haben hier eine Wirkung, wie sie beim Meerschwein beobachtet wird.

Über Behandlungsversuche mit ausschließlich intramuskulären Injektionen liegt nur eine Veröffentlichung von Schröder (Schömberg) vor, der aber die Versuche nur an einem kleinen Krankenmaterial und nur kurze Zeit fortgeführt hat. Schröder hat keinen Erfolg erzielt, der den der hygienisch diätetischen Therapie übertroffen hätte, und hat in

mehreren Fällen Nierenreizung, in zwei Fällen Nephritis beobachtet, die er auf die Kupferbehandlung zurückführt.

Die weiteren Versuche wurden vorwiegend mit intravenösen Injektionen gemacht, da die subcutane und intramuskuläre Anwendung der Kupfersalzlösungen bei empfindlichen Patienten unangenehm empfunden wird, namentlich wenn die Flüssigkeitsmenge 1 ccm übersteigt. Die intravenöse Injektion macht es auch möglich, sehr viel größere Dosen dem kranken Organismus zuzuführen.

Von Bodmer-Clavadel (jetzt Montana), Sorgo-Alland bei Wien, Junker-Kottbus, Pohl-Hörgas in Steiermark, Moewes-Jauer-Lichterfelde liegen Veröffentlichungen über ihre Erfahrungen vor, Schlau-Waldstein in Livland, Landolt-Barmelwaid bei Erlisbach, Kanton Aargau, von Scheibner-Ambrock bei Hagen haben ihre Beobachtungen vorerst in Berichten niedergelegt. Die Zusammenfassung seiner Erfolge von Schlau-Waldstein sollte im Sommer 1914 ein Referat vor dem livländischen Ärztetag bilden.

Zu den intravenösen Injektionen wurde von sämtlichen Prüfern statt der stark eiweißfällenden Kupferchloridlösung Dimethylglykokollkupfer in Lösung verwendet, ein organisches komplexes Kupfersalz, das die Eigenschaften hat im Serumeiweiß keine Fällung zu bewirken. Es wurden zu den Einspritzungen in der Regel 1proz. Lösungen verwendet (Bodmer, Sorgo, Pohl). Schlau arbeitete auch mit 5proz. Lösung, Moewes-Jauer mit durch Kochsalzlösung, Junker mit durch sorgfältig destilliertem, filtriertem und sterilisiertem Wasser stark verdünnten Flüssigkeiten.

Die intravenös injizierten Dosen schwanken zwischen 0,2 bis 10 ccm, was Kupfermengen von 2 bis 100 mg entspricht.

Von sämtlichen Prüfern wird angegeben, daß auch bei Anwendung hoher Dosen Schädigungen ernsterer Natur oder von längerer Dauer, namentlich krankhafte Reizung vorher gesunder Nieren, nicht beobachtet worden sind. Bei Injektionen von 3 ccm gleich 30 mg Kupfer an traten bei empfindlicheren Patienten wohl vorübergehende leichtere Störungen von seiten des Magen-Darmkanals auf (Moewes-Jauer beobachteten einige Male Erbrechen und Durchfall, Pohl bei 60 mg auch Ikterus, vorübergehende Albuminurie (Junker) und Sorgo sah wohl am folgenden Tag nach einer solchen Einspritzung Urobilin im Harn erscheinen. Das Auftreten von Urobilin, das Sorgo auf die Einschmelzung roter Blutkörperchen zurückführt, konnte durch Verdünnung des Präparates und langsame Injektion in größere Venenstämme vermieden werden. Das Auftreten von Eiweiß im Harn sah Sorgo selten, und er empfiehlt, wenn solches erscheint, mit der Möglichkeit einer bis dahin okkult verlaufenen Nierentuberkulose zu rechnen. Das Auftreten einer echten Nephritis, wie sie Schröder im Anschluß an sehr viel niedriger dosierte intramuskuläre Injektionen (10 bis 15 mg Cu) gesehen haben will, wurde von keinem der Autoren beobachtet, auch nicht von denen, die, wie Bodmer und Sorgo, jahrelange Erfahrungen gesammelt hatten.

Was den Einfluß der intravenösen Kupferbehandlung auf den

Krankheitsprozeß selbst betrifft, so geben die eingehenden Ausführungen Bodmers und Sorgos den besten Aufschluß. Den Versuchen wurden von beiden Ärzten nur schwere Fälle des II. bis III. Stadiums unterworfen.

Bodmer wählte ausgebreitete Tuberkulosen beider Lungen, die meisten mit Kavernenbildung, mit normaler labiler oder konstanter subfebriler Temperatur und bacillenreichem Auswurf: Fälle, die schon seit längerer Zeit in hygienisch-klimatischer Kur standen und ungenügenden oder negativen Erfolg hatten. Ausgeschlossen waren wie bei Meißen leichte Fälle, ebenso auch hochfiebernde akut progrediente Fälle, die das Bild schwerer tuberkulöser Intoxikation boten. Die injizierte Flüssigkeitsmenge betrug steigend 0,2 bis 0,3 ccm gleich 2 bis 30 mg Cu. Die Injektionen mit den kleineren Flüssigkeitsmengen wurden alle 5 bis 6 Tage, die mit den größeren wöchentlich einmal vorgenommen. Bei der höheren Dosierung hat Bodmer sowohl lokale wie Allgemeinreaktionen beobachtet. Letztere bestanden in Temperatursteigerung, Müdigkeit, erstere vermehrtem Rasselgeräusch und Sputumvermehrung. Die Reaktionen waren individuell verschieden und abhängig von dem Grad und der Form der Erkrankung, so daß Kranke mit noch frischen Herden und labilen Temperaturen sehr viel leichter reagierten als alte fibröse Phthisen, die sogar nach Injektion von 30 mg Cu keine Temperatursteigerung zeigten. Bodmer machte die wichtige Beobachtung, daß die Kupferbehandlung den Antikörpergehalt des Blutes steigert und daß bei den mit Kupfer behandelten Patienten die Reaktionsfähigkeit gegen Tuberkulin erhöht wurde. Dieselbe Feststellung hat auch unabhängig von Bodmer Kögel-Lippspringe nach percutaner Kupferbehandlung Lungentuberkulöser gemacht.

Bodmer kommt zu dem Ergebnis, daß Kupfer in der verwendeten organischen Verbindung eine Affinität zum tuberkulösen Gewebe auch beim Menschen besitzt und daß darauf die Entstehung allgemeiner und lokaler Reaktionen zurückzuführen sei. Was die Heilerfolge selbst betrifft, so machte er die Erfahrung, daß in Fällen, wo mit der Anstalts- und Hochgebirgskur und mit den gebräuchlichen Hilfsmitteln nichts mehr zu erreichen war, eine deutliche Wendung zum Bessern erzielt wurde. Für die schweren chronischen subakuten Fälle mit normaler oder labiler oder konstant subfebriler Temperatur und Neigung zu Rückfällen scheinen sich ihm aussichtsreiche Wege für die Kupfertherapie zu eröffnen.

Mit den Erfahrungen Bodmers stimmen die Sorgos bis ins einzelne überein. Auch er hatte überwiegend schwere Fälle des zweiten und dritten Stadiums der Kupferbehandlung unterworfen, darunter eine hochfiebernde akut progrediente Phthise, 5 subakute mit subfebrilen Temperaturen und 17 chronische Phthisen mit normaler Temperatur. Auch Sorgo arbeitete mit kleinen Dosen: 0,1 bis 1,0 ccm gleich 1 bis 10 mg Cu. Er empfiehlt, mit sehr kleinen Mengen zu beginnen, da die Verträglichkeit der Kranken besonders gegen die Anfangsdosen und gegen die ersten Steigerungen ziemlich schwankt, je nachdem die Erkrankung

eine aktivere oder weniger aktive ist. Nur stationäre fibröse Phthisen mit der mangelhaften Gefäßversorgung ihrer Erkrankungsherde vertragen auch größere Anfangsdosen und eine raschere Steigerung der Dosierung. Dieses Verhalten ist so charakteristisch, daß ihm ein diagnostischer Wert beigemessen werden darf bezüglich der pathologisch-anatomischen Form des tuberkulösen Prozesses. Bei allen andern Formen ist mit Reaktionen allgemeiner und lokaler Natur zu rechnen. Als Allgemeinreaktionen beobachtete Sorgo Temperatursteigerungen, vorübergehende Störungen des Allgemeinbefindens: Kopfschmerz, Mattigkeitsgefühl, schlechter Schlaf, in einem Fall Hautjucken, in einem andern Tremor manuum. Die Temperatursteigerungen traten in der Regel am Nachmittag oder Abend des Injektionstages auf, bei stärkerer Reaktion wurde das Maximum der Temperatursteigerung erst am folgenden Tag erreicht. Das Fieber konnte in 24 Stunden abgeklungen sein, oder auch als remittierender oder intermittierender Typus 2 bis 3 Tage dauern und sich mit subfebrilen Temperaturen auch noch mehrere Tage hinziehen. Bei vorsichtiger Dosierung bewegte sich die Temperatursteigerung unter 36, nur bei subakuten Phthisen wurden auch Reaktionen über 38 beobachtet.

Was die Herdreaktionen betrifft, so sind dieselben bei ausgebreiteten Prozessen mit reichlichen auskultatorischen Erscheinungen meist durch die Steigerung des Hustens und die Vermehrung der Auswurfmenge erkennbar. Bei wirksamen Dosen und reaktionslosen Herden ist diese Erscheinung so regelmäßig, besonders am Anfang der Behandlung, daß sie als klinischer Beweis für die große Affinität des Kupfersalzes zum tuberkulösen Erkrankungsherd angesehen werden darf. Ausschließlich fibröse Phthisen lassen auch die Herdreaktionen vermissen. Als Herdreaktionen ist auch das Auftreten von Blutspuren anzusehen, das Sorgo in 6 Fällen (einmal $^1/_8$ l Blut) im Anschluß an die Einspritzung beobachtet hat, ebenso das Auftreten von Brustschmerzen im Bereich der Erkrankungsherde.

Als Behandlungserfolg berichtet Sorgo sowohl von einem günstigen Einfluß der Kupferbehandlung auf das Allgemeinbefinden: Gewichtszunahme, subjektives Wohlbefinden, Beseitigung dysmenorrhoischer Zustände, die oft prompt erfolgt, wie auch auf die lokale Erkrankung: Verminderung des Hustens und Auswurfs, der seine eitrige Beschaffenheit verliert und dünnflüssiger wird, Abnahme der Bacillen im Auswurf, Verminderung und Schwinden der Rasselgeräusche, Änderung ihres Charakters durch kleinblasiger und trockener werden, oder Konsonanzverlust. Die Rückbildung der Lungenherde vollzieht sich herdweise und betrifft vorwiegend die rezenteren Teile des tuberkulösen Prozesses, während die mehr apikal gelegenen älteren fibrösen und kavernösen Herde zumeist gar nicht oder nicht überzeugend beeinflußt werden. Es waren vorn die Herde in der unteren Hälfte des Oberlappens, seitlich und hinten jene im Mittellappen und Unterlappen, an welchen Sorgo am raschesten und deutlichsten die erwähnten Symptome der Besserung nachweisen konnte. In einem Fall sah Sorgo auch eine

auffallende Beeinflussung eines kavernösen Prozesses, die er nach Lage des Falles auf die therapeutische Wirkung des Kupfers zurückführen mußte. Unter 23 schweren und mittelschweren Fällen wurde bei 17 dieser Rückgang der tuberkulösen Prozesse beobachtet, und Sorgo faßt seinen Gesamteindruck darin zusammen, daß die Kupferbehandlung einen Fortschritt in der Therapie der Tuberkulose bedeute. Als besonders für die Kupfertherapie geeignet bezeichnet er wie Bodmer die afebrilen chronischen Tuberkulosen, während er vor einer intravenösen Behandlung der fieberhaften, rasch fortschreitenden Fälle warnt, da bei diesen eine Erhöhung der kongestiven Zustände in der Umgebung der Herde zu einer Ausbreitung der Erkrankung führen kann.

Auch Schlau hat bei 15 Patienten, bei denen fast allen die übliche Therapie erfolglos zu bleiben schien, das Kupfer als letztes Hilfsmittel herangezogen. Es handelte sich vorwiegend um subfebrile Fälle von Lungentuberkulose zweiten Grades. In der Dosierung ging Schlau höher als Bodmer und Sorgo (88 mg Cu). Seine Beobachtungen über Allgemein- und Herdreaktionen stimmen mit den im vorhergehenden Mitgeteilten genau überein, auch was der Einfluß auf dieselben durch individuelle Momente und den mehr oder weniger progredienten Charakter des Krankheitsprozesses betrifft. Günstige Wirkung konnte Schlau vor allem auf das Fieber leichten Grades konstatieren. Bei den subfebrilen Fällen des zweiten Stadiums wurde auch das Allgemeinbefinden wie die lokale Erkrankung günstig beeinflußt. Bei sehr fortgeschrittenen Fällen mit höherem Fieber erwies sich die intravenöse Kupferbehandlung wegen der stürmischen Reaktionen als nicht indiziert. Auch bei Patienten mit Drüsentuberkulose und stark gesteigerter Reflexerregbarkeit wurde keine günstige Beeinflussung des Allgemeinbefindens gesehen, ebenso bei toxischer Albuminurie obwohl die Kupferbehandlung bei gesunden Nieren nie eine Schädigung hervorgerufen hat. In 5 Fällen von 6 trat eine merkliche Besserung des Lungenbefundes ein, der Ansatz hob sich und die Kranken konnten mit gutem Kurerfolg die Anstalt verlassen.

Junker-Kottbus ging bei den intravenösen Einspritzungen bis auf 19 ccm Dimethylglykokollkupferlösung gleich 100 mg Cu. Die Kupferlösung wurde mit sorgfältig destilliertem und sterilisiertem Wasser verdünnt. Außer zuweilen beobachteten leichten Temperatursteigerungen, Kopfschmerzen und vorübergehender Albuminurie, die niemals mit dauernden Schädigungen verbunden waren, hat Junker keinerlei nachteilige Folgen beobachtet. Aber auch er warnt davor, bei Tuberkulosen mit aktiverem Krankeitsverlauf wegen der auf die Einspritzung folgenden Fieberreaktionen größere Kupfermengen (5 ccm = 50 mg) anzuwenden. Deutliche Herdreaktionen hat Junker nicht gesehen. Das Krankenmaterial bestand aus Fällen, die bei der gewöhnlichen Heilstättenbehandlung den gewünschten Erfolg nicht erkennen ließen. Das tuberkulöse Fieber wurde nicht beeinflußt. Von 26 Patienten hatten sich während der Behandlung einzelne und nicht die ausschließlich diagnostisch ungünstigen verschlechtert. Bei 3 Patienten wurde dagegen der Verlauf der Erkrankung wider Erwarten günstig beeinflußt.

Moewes-Jauer hatten 8 Patienten des zweiten und 10 des dritten Stadiums zur Kupferbehandlung ausgewählt. Die Dosierung hielt sich zwischen 0,5 bis 2 ccm Dimethylglykokollkupferlösung. Die Flüssigkeitsmenge wurde mit 5 bis 10 ccm Kochsalzlösung verdünnt. Die Einspritzungen wurden zweimal wöchentlich vorgenommen. Einigemal wurden unmittelbar nach der Einspritzung Temperatursteigerung beobachtet, die von Erbrechen und Durchfall begleitet waren. In einem Fall stellte sich im Anschluß an die Einspritzung Zunahme der katarrhalischen Erscheinungen und des Sputums ein. Von den 8 Patienten des zweiten Stadiums wurden 6 gebessert, ihr Allgemeinbefinden hob sich, das Sputum wurde geringer oder verschwand, die Patienten konnten arbeitsfähig entlassen werden. Von den Patienten des dritten Stadiums wurde keiner gebessert und die Sektion der bald nach Abschluß gestorbenen Patienten ergab keine Anhaltspunkte für eine bereits eingetretene indurierende Wirkung der Behandlung auf die Lungenherde.

Pohl unterwarf vorwiegend Fälle des dritten Stadiums der Kupferbehandlung, progrediente oder wenigstens längerer Heilstättenbehandlung gegenüber refraktäre, mittelschwere und schwere Fälle. Auf intravenösem Weg wurden hier 10 bis 80 mg Kupfer als Dimethylglykokollkupfer gegeben. Die hohen Dosen wurden von 2 Patienten gut vertragen, 2 andere reagierten bei 30 mg, 2 weitere bei 60 mg mit Reizerscheinungen des Magendarmkanals und mit Ikterus. Die erzielten Besserungen überstiegen nicht das Maß der Heilstättenbehandlung.

v. Scheibner dosierte noch höher. Er begann mit 5 ccm und stieg bei jeder folgenden Einspritzung um 1 ccm, bis 10 ccm erreicht waren gleich 100 mg Cu. Die Einspritzungen erfolgten zweimal wöchentlich. Die Patienten sollen bei dieser Dosierung schon manchmal nach der zweiten oder dritten Einspritzung die Bacillen im Auswurf verloren haben.

Landolt hat nach seinen Berichten bis 1913 60 Fälle chronisch stationärer Phthisen des dritten Stadiums der Behandlung unterworfen. Pro Kur gab er 4 bis 40 Einspritzungen zu 1 ccm = 10 mg Cu. Fieber und Herdreaktionen beobachtete er nicht, ebensowenig schädliche Nebenwirkungen, wenn die Injektionen richtig ausgeführt wurden. Einzelne Patienten klagten über Kopfschmerzen. Der Behandlungserfolg zeigte sich, wie aus Landolts ersten Berichten hervorgeht, darin, daß die Krankheitsherde scharf umgrenzt wurden und die Bacillen im Auswurf zurückgingen, bei manchen verschwanden. Die meisten Patienten zeigten unter der Kupferbehandlung eine rapide Gewichtszunahme. Bei fiebernden Kranken war kein Erfolg zu verzeichnen. Zuerst schienen die mit Kupfer behandelten Patienten bessere Dauererfolge zu versprechen als die gewöhnliche Heilstättenbehandlung, nach längerer Beobachtungszeit verwischte sich aber dieser Unterschied.

Einige Versuche sind auch mit percutaner und interner Kupferbehandlung bei Lungentuberkulose gemacht worden. Von diesen sind die Ergebnisse Eggers publiziert, die Erfahrungen der beiden noch vor Abschluß der Versuche verstorbenen Marquart-Beelitz und Foß-

Berlin-Steglitz wurden mir in einer vorläufigen Zusammenfassung von den beiden Autoren zur Orientierung und Benutzung noch selbst übergeben.

Eggers führte die Schmierkuren in der Weise aus, daß 5 Tage hintereinander je 1 g Kupferlezithinsalbe (Lecutyl, Bayer) mittels des mit Campherspiritus angefeuchteten Fingers oder eines Tupfers in verschiedene Stellen der Haut ohne starken Druck so lange verrieben wurde, bis kaum noch ein grünblauer Schimmer zu sehen war. Am 6. Tag beendete ein Bad den Turnus, der zunächst viermal hintereinander, sodann nach 14 Tagen Pause wieder viermal ausgeführt wurde. Von den von Eggers behandelten 15 Fällen schieden 2 sehr schwere in der dritten Woche durch den Tod aus, 4 weitere Patienten mit bereits schlechtem Allgemeinbefinden und ausgebreiteter Lungenerkrankung zeigten sich nicht beeinflußt, bei den übrigen wurde mit der Kupfertherapie in Verbindung mit der Krankenhauspflege günstige Resultate erzielt sowohl im Allgemeinbefinden wie auch in den einzelnen Symptomen. In einem Fall mit ungünstiger Prognose und trotz Krankenhauspflege zusehender Verschlechterung trat mit dem Einsetzen der Kupfertherapie ein deutlicher Umschwung im Befinden ein. Das Fieber ging zur Norm zurück, der Auswurf wurde bacillenfrei, die Lungendämpfung blieb in denselben Grenzen, die Rasselgeräusche gingen bedeutend zurück. Das Körpergewicht nahm zu und auch das wesentlich bessere Allgemeinbefinden ließ die Prognose nicht mehr als absolut ungünstig bezeichnen,

Marquart-Beelitz behandelte 17 Fälle von Lungentuberkulose meist zweiten und dritten Stadiums mit positivem Bacillenbefund und deutlich feuchten Rasselgeräuschen. Bei 4 von 17 Patienten wurde die Kur mit vollem Erfolg zu Ende geführt: es schwanden die Bacillen und die Geräusche bei gleichzeitiger Hebung des Allgemeinbefindens. Bei einem 5. Patienten wurde der zuerst erzielte Erfolg durch eine interkurrente Pleuritis wieder verschlechtert, bei einem dritten Stadium schwanden die Geräusche, während die Bacillen blieben; 3 Patienten brachen die Kur ab, bei 4 trat kein Erfolg ein und 1 Patient, bei dem schon vorher sehr starke Einschmelzungen stattgefunden hatten, verschlechterte sein Befinden.

Zu einer abgeschlossenen Kur wurden 60 Einreibungen à 3 g = 180 g Lecutylsalbe verbraucht, und zwar wurden 6 × 6 Einreibungen und nach mehrwöchiger Pause 4 × 6 Einreibungen vorgenommen in der Weise einer Quecksilberjunktionskur. Neben den Einreibungen wurde von Marquart auch Kupferjodmethylenblaukapseln, Kupferlebertran und einfacher Lebertran gegeben. Eine schädigende Wirkung der percutanen Kupferbehandlung wurde weder von Eggers noch von Marquart beobachtet, namentlich keine Reizung der Nieren. In einigen Fällen traten nach den Einreibungen leichte Kopfschmerzen auf, in einem Fall stärkere Migräne; Fieber war, abgesehen von kleinen Temperatursteigerungen auf 37,4 im Mund gemessen, nicht zu verzeichnen, vorher leicht erhöhte Temperaturen blieben unbeeinflußt. Appetit und Gewichts-

zunahme wurde bei Männern günstig beeinflußt, bei Frauen blieb sie schwankend. Bei den Blutuntersuchungen fiel eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen auf. Das auffallendste Symptom, das Marquart verzeichnet hat, ist „ein schnelleres Trockenwerden der Geräusche auf der Lunge, eine Wirkung, die derjenigen bei Verwendung des klassischen Kochschen Alttuberkulins zu vergleichen ist". Marquart kommt zu der Überzeugung, daß dem Kupfer eine den tuberkulösen Herd beeinflussende Wirkung zukommt, die sich auch dann geltend macht, wenn das Medikament percutan oder per os dem kranken Organismus zugeführt wird.

Bei ausschließlich interner Behandlung mit Kupferlecithinlebertran-Jodmethylenblau in Kapseln und später mit Kupferlecithin = Lecutylpillen hatte auch Dr. Foß-Berlin-Steglitz gute Erfolge. Die Kranken bekamen täglich 1 bis 2 Kapseln bzw. Pillen mit einem Kupfergehalt pro Kapsel oder Pille von 5 mg. Allgemein- oder Herdreaktionen wurden nicht beobachtet, Kapseln und Pillen wurden gut vertragen. Nachtschweiß und Fieber verloren sich rasch, die Geräusche auf der Lunge verschwanden, das Gewicht der Kranken nahm zu und gleichzeitig besserte sich auch das Allgemeinbefinden. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um ambulante Patienten, die auch schon Heilstättenbehandlung mitgemacht hatten und rückfällig waren. Vor Beginn der Behandlung wurde in der Regel eine diagnostische Tuberkulineinspritzung ausgeführt, ebenso nach Abschluß derselben, um den Zustand der Ausheilung zu prüfen. In einzelnen Fällen wurden auch während der Kupferbehandlung, nachdem schon sichere Heilungsfortschritte erfolgt waren, Alttuberkulineinspritzungen verabfolgt, um alte Prozesse wieder anzuregen und dem Kupfer zugänglicher zu machen. Bei gleichzeitiger Kupferbehandlung führte die Tuberkulinkur in kurzer Zeit zu einer Tuberkulinverträglichkeit von einem Zentigramm, so daß nach Einverleibung dieser Tuberkulindosis weder Allgemein- noch Herdreaktion auftrat.

Auch bei Urogenitaltuberkulose liegen einzelne Erfahrungen vor über deren interner und percutaner Behandlung mit Lecutylpillen und Salbe. Die bisher gemachten Erfahrungen sind durchaus günstig (Weiß, Strauß). In einem Fall von Blasentuberkulose ist das fast 7 Jahre bestehende Leiden nach $2^1/_2$ monatlicher Behandlung mit Lecutylsalbe (Schmierkur) und gleichzeitiger interner Verabreichung von Lecutylpillen vollkommen gewichen, ohne daß, nachdem mit der Behandlung ein Jahr ausgesetzt war, ein Rückfall eingetreten wäre. In einem anderen Fall bestand die Erkrankung bereits 17 Jahre und hatte schon verschiedenen Kuren Widerstand geleistet. Nach 7monatlicher Behandlung waren die subjektiven Beschwerden nahezu ganz geschwunden und auch objektiv war die Besserung eine so deutliche, daß der Patient, der selbst Arzt ist, das Gesamtergebnis als ein „äußerst erfreuliches" bezeichnete. Auch der weitere Verlauf dieses Falles war ein günstiger.

Die augenfälligsten Resultate haben sich bei der Kupferbehandlung

der Haut- und chirurgischen Tuberkulose ergeben. Schon Luton beschreibt einige Fälle, in denen er gute Erfolge erzielt hatte durch subcutane Kupfereinspritzungen wie auch durch örtliche Behandlung. Über eine sehr große Reihe von Fällen berichtet Strauß in zahlreichen Veröffentlichungen, die alle in bezug auf den augenblicklichen Kurerfolg sehr viele, aber auch bezüglich der Dauer des Erfolgs sehr günstige Resultate ergeben haben. Wie Meißen, so hat auch Strauß zuerst mit Einspritzungen von Kupferchlorid gearbeitet. Als praktisch möglich erwiesen sich wöchentliche Einspritzungen mit 0,5 bis 2 ccm einer 1proz. Kupferchloridlösung, was einer Kupferzufuhr von 1,8 bis 7,4 mg Kupfer entspricht.

Strauß berichtet in seinen ersten Arbeiten wie Luton, daß die Einspritzungen, wenn auch oft kaum wahrnehmbare örtliche Reaktionen zur Folge hatten, die sich in einer entzündlichen Reizung der Erkrankungsherde äußerten. Er beobachtete an den Lupusherden eine leichte Kongestion, Desquamation und Exsudation. Infiltrate wurden flacher, dünner und nahmen eine weinrote, schließlich lebhaft rote Farbe an. Ulcerationen reinigten sich und begannen frisch zu granulieren und zu epithelisieren. Die Infiltrate atrophierten und alte Narben glätteten sich. Dieser Prozeß vollzog sich um so langsamer, je älter und tiefer die lupösen Infiltrate waren und die Reaktionen waren um so ausgeprägter, je näher vom Herd die Stelle der Einspritzung gewählt wurde.

Bei Knochentuberkulose lösten die Einspritzungen in der Regel erst am zweiten Tag schmerzhafte Reaktionen aus, die 2 bis 3 Tage anhielten und um so heftiger waren, je akuter, ausgebreiteter und fieberhafter sich der tuberkulöse Prozeß zeigte. Mit fortschreitender Heilung nahmen die reaktiven Erscheinungen ab und die Schmerzen wurden oberflächlicher. Als Heilerfolg war ein langsames Schließen der Fisteln zu beobachten und auch Schleimhautprozesse bildeten sich ohne weitere örtliche Behandlung allmählich zurück. Temperatursteigerungen hat Strauß bei Lupus und andern umschriebenen tuberkulösen Prozessen nach den Einspritzungen nicht beobachtet, wohl aber, wenn es sich um entzündliche tuberkulöse Erkrankungen handelte.

Auf die Zunahme des Körpergewichts hatte die Behandlung einen günstigen Einfluß. Nachteilige Wirkungen, wie Vergiftungserscheinungen, Exantheme, Eiweiß im Urin, hat Strauß in den vielen Fällen, die er behandelt hat, nie beobachtet. Da aber die Erfolge bei subcutaner Behandlung nur langsam eintraten, so ging Strauß zur Lokalbehandlung der Kranken über. Es bewährte sich hier am besten die Kupferlezithinsalbe (Lecutylsalbe), die auch zu den vorher erwähnten Schmierkuren diente. Im Prinzip waren die bei der lokalen Behandlung der Lupusherde auftretenden Reaktionen dieselben wie bei den Einspritzungen, graduell waren sie aber verschieden, indem Wirkungen, wie sie durch subcutane Behandlung in Jahresfrist zu erreichen waren, durch äußerliche Salbenbehandlung in wenigen Wochen eintraten.

Die Technik des Verfahrens bei der örtlichen Behandlung, bei der Strauß den besten Heilerfolg sah, war die folgende: Lecutyl-

salbe wird auf Mull gestrichen und auf den Krankheitsherd aufgelegt. Der Salbenstreifen wird mit Billrothbatist und Watte bedeckt und angedrückt, um die Salbe überall mit dem Krankheitsherd in Berührung zu bringen. Bei kleinen Krankheitsherden wird der Verband mittelst Leukoplasts, bei größeren durch eine Mullbinde festgehalten. In der Regel, besonders bei nicht sehr ausgedehnten Erkrankungen, genügen 2 bis 3 Verbände wöchentlich. Das Verfahren wird so lange fortgesetzt bis völlige Vernarbung der Lupusherde eingetreten ist.

Die Salbe hat die Eigenschaft von den Lupusherden förmlich eingesaugt zu werden, so daß dem Kupfer Gelegenheit gegeben ist, seine Giftwirkung sowohl auf das tuberkulöse Gewebe wie auf die darin eingeschlossenen Tuberkelbacillen zu entfalten. Das gesunde Gewebe wird in keiner Weise angegriffen, die Giftwirkung ist somit eine vollkommen elektive. Das tuberkulöse Gewebe wird zerstört und dieser Vorgang vollzieht sich mit starker Hyperämie in den Krankheitsherden, die aufquellen, ein höheres Relief bekommen, exsudieren, zerfallen und vernarben. Sind die Krankheitsherde ausgeheilt, so erfolgt keinerlei Reaktion. Bedingung für die energische Wirkung der Salbe, die sich auch durch die unverletzte Haut hindurch auf tiefer liegende Herde erstreckt, ist, daß ihr keinerlei Fett (außer Lebertran) zugesetzt sei. Ein kleiner Fettzusatz genügt schon, um die Wirkung der Lecutylsalbe bedeutend abzuschwächen. Lebertran schwächt die Wirkung des Lecutyls nicht nur nicht ab, sondern erhöht dieselbe noch, so daß die mit Lebertran dargestellte Lecutylsalbe sich als die beste erweist. Von der Tiefenwirkung der Salbe und der systematisch fortgesetzten Behandlung bis der letzte Krankheitsherd verschwunden ist, hängt der Dauererfolg der Behandlung ab. Nicht getroffene Herde führen zu Rezidiven.

Eine weitere Beschleunigung der Kurerfolge erzielte Strauß durch Kombination der Kupferbehandlung mit Höhensonnenbestrahlung (vgl. auch Thedering).

Auch bei tuberkulösen Schleimhaut- und Knochenprozessen hat Strauß, um schneller zum Ziel zu gelangen, mit gutem Erfolg neben der Allgemeinbehandlung durch Lecutylpillen und Schmierkur die örtliche Behandlung angewendet. Für Nasenschleimhauttuberkulosen führt die Tamponade der Nase mit Lecutylsalbe zu guten Resultaten, wenn sie bis zur Abheilung durchgeführt wird. Chirurgische Herde führen mit Lecutylsalbe ausgefüllt sehr viel schneller zur Abheilung als nur bei percutaner, innerlicher oder subcutaner Behandlung.

Bestätigungen der Befunde von Strauß liegen in der Literatur vor von Lautsch (Lupusheilstätte Graudenz), Eggers (St. Johannis-Hospital Bonn), Oppenheim (Hohenlychen, Cäcilienheim), Lenzmann (Duisburg), Croce (Essen, Elisabethen-Krankenhaus), Zaubitzer (Essen), Norman Meachen (London), Thedering Hansen (Hadersleben). Lautsch und Eggers kamen zu dem Resultat, daß die durch das Tierexperiment erwiesene Affinität des Kupfers zu tuberkulös erkranktem Gewebe wirklich besteht und daß die therapeutische Wirkung der lokalen Kupferbehandlung bei lupösen und verrucösen Ulcerationen eine über-

raschend günstige ist. Auch durch die Junktionen und durch innerliche Medikation schien ein Einfluß auf die endogen entstandene Haut- und chirurgische Tuberkulose ausgeübt zu werden. Die besten Erfolge hatte Lautsch mit Lecutylsalbe zu verzeichnen, die mit Methylenblau kombiniert war.

Bezüglich der nach dem Auflegen der Lecutylsalbe einsetzenden örtlichen Reaktionen und Heilungsvorgängen stimmen Lautsch und Eggers mit Strauß überein. Eggers beobachtete in zwei Fällen, nach Punktion und Injektion des Kupferpräparates in Drüsenabszesse, auch eine Allgemeinreaktion in Form von Temperatursteigerung; auch bisweilen sich einstellende Mattigkeit und Unlust sowie Schmerzen können im Sinn einer Allgemeinreaktion gedeutet werden.

Oppenheim behandelte vorwiegend Fälle chirurgischer Tuberkulose. Es handelte sich um 35 Patienten, von denen etwa $^1/_5$ auch an Hauttuberkulose litten. Um die Wirksamkeit der verschiedenen Behandlungsformen festzustellen, wurden die einen nur Schmierkuren, die andern Schmierkuren und lokaler Behandlung, die andern nur lokaler Behandlung unterworfen. Die Erfolge bei den allein mit Schmierkur behandelten Fällen waren zweifelhaft, bei den gleichzeitig lokal behandelten Fällen waren bei allen Erfolg, bei den 17 nur lokal behandelten Patienten 13 eklatante Erfolge zu verzeichnen. Von diesen 17 Patienten litten 4 an Lupus, 4 an Scrophuloderma, 2 an Analfisteln, 1 an Drüsenfisteln, 8 an Knochenfisteln. Refraktär blieben die Analfisteln. Von den Muskelabszessen heilte der eine in 4 Wochen, der andere schien nach 6 Wochen noch unbeeinflußt. Glatt und kosmetisch sehr schön heilte in jedem Falle Hauttuberkulose oder Scrophuloderma. Die Lupusfälle waren äußerst günstig beeinflußt, wenn auch noch nicht völlig geheilt, Knochenherde heilten sämtlich nach ein- oder mehrmaliger Plombierung mit Kupfersalbe nach Verlauf von Wochen oder Monaten aus, auch Fälle, die monatelang nach vorhergegangener Auskratzung mit Röntgenstrahlen vergeblich behandelt worden waren.

Über ähnliche Ergebnisse bei der Kupferbehandlung der äußeren Tuberkulose haben auf dem Chirurgenkongreß in Essen 1913 Lenzmann und Croce berichtet. Lenzmanns Erfolge beziehen sich auch auf Kehlkopftuberkulose und Zungengeschwüre. Die Kehlkopftuberkulose wurde durch intravenöse Injektion großer Mengen (10 ccm = 100 mg Cu) von Dimethylglykokollkupfer-Lösung beeinflußt, das Zungengeschwür wurde lokal mit Lecutyllebertransalbe behandelt und der Heilung entgegengeführt, und bei einer Kniegelenktuberkulose hatte Lenzmann mit Einspritzungen von verdünnten Lösungen von nukleinsauerm Kupfer sehr guten Erfolg.

Ähnlich günstige Erfahrungen haben Vulpius (Heidelberg) und von Beck (Karlsruhe) an einem größeren Versuchsmaterial gemacht, die Publikation ihrer Ergebnisse steht noch aus. Hansen (Hadersleben), der sowohl chirurgische wie innere Tuberkulose mit Lecutyl behandelt hat, vertritt in seiner ersten Veröffentlichung die Ansicht, daß von allen den vielen Mitteln, mit denen man in den verflossenen Jahr-

zehnten die Tuberkulösen behandelt hat, ihm keines so vielversprechend erscheine wie das Kupfer, namentlich die örtliche Behandlung offener tuberkulöser Herde mit Kupfersalbe-Lecutyl. Auch die weiteren Erfahrungen Hansens sind nicht weniger günstig. Noch wirksamer als Lecutyl hat sich ihm in bestimmten Fällen Kupferkohle (Urocarb) gezeigt.

Während die bisher angeführten Autoren die Ansicht vertreten, daß dem Kupfer eine elektive und spezifische Wirkung auf den tuberkulösen Krankheitsprozeß und dem Krankheitserreger zuzuschreiben sei, fehlt es auch nicht an Stimmen, die dem Kupfer nur Ätzwirkung zuerkennen und seine Wirkung bei Hauttuberkulose höchstens der der Pyrogallussalbe gleichsetzen. Stern fand nach mehrtägiger Anwendung der Lecutylsalbe eine zweifellose Beeinflussung der oberflächlichen Infiltrate „im Sinn einer Maceration, Einwirkung und Aufsaugung". Derbere Infiltrate (Lupusknötchen) wurden nicht wesentlich beeinflußt. Nach wochenlanger Anwendung zusammen mit Lecutylpillen innerlich ließen sich in der behandelten Haut noch Reste von Lupusknötchen nachweisen. Auch bei flachen Herden verschwanden die spezifischen Elemente nicht. Von einer wirksamen Beeinflussung geschlossener Infiltrate ist nach Stern im Gegensatz zu Strauß und Lautsch kaum die Rede. Oberflächliche Prozeße ließen sich dagegen mit guter kosmetischer Wirkung beeinflussen, indem eine reaktive Entzündung ausgelöst wurde und, wie aus den histologischen Präparaten ersichtlich, nur die erkrankten Schichten des Stratum corneum zerstört, die nicht erkrankte Keimschicht aber erhalten blieb. Diese Vorzüge der elektiven Ätzwirkung fordern nach Stern zu weiterer Prüfung des Präparates auf, das eine Bereicherung des Arzneischatzes darstelle namentlich auch im Hinblick auf die erhebliche Kostenersparnis der Kupferbehandlung gegenüber den physikalischen Methoden.

In ähnlicher Weise spricht sich Menteberger über die Behandlung des Lupus mit Kupfersalzen aus. Auch nach ihm ist die elektive und spezifische Wirkung des Lecutyls, die er anerkennt, auf die starke Ätzwirkung des Präparates zurückzuführen. Die Kupfersalbe kriecht, sagt Menteberger, in die lupösen Herde hinein, ohne das umliegende Gewebe zu verletzen, legt die Infiltrate frei, läßt das gesunde Gewebe unbeeinflußt und bewirkt die Abstoßung der kranken Partien. Sie unterscheidet sich dadurch von der Wirkung der Pyrogallussalbe, die gesunde und kranke Stellen in gleicher Weise zerstörend angreift. Von einer spezifischen Wirkung auf die Tuberkelbazillen konnte sich Menteberger nicht überzeugen, da nach erfolgter Behandlung excidierte Lupusknötchen auf Meerschweinchen überimpft, „nach der üblichen Inkubationszeit typische Drüsenschwellungen usw. erzeugten".

Auch für Schönfeld scheint bei der Lupusbehandlung durch Lecutylsalbe ihre Ätzwirkung ausschlaggebend zu sein, und er hält allein die lokale Anwendungsweise für wirksam. Eine deutliche Einwirkung auf den Lupus bestreiten auch Stern und Menteberger, wenn das Kupfer auf intravenösem oder percutanem Weg zugeführt

wird. Sie bestreiten aber auch die Schädigungen allgemeiner Natur, namentlich das Auftreten von Albumen im Urin nach intravenöser und percutaner Behandlung, das Schröder beobachtet hat und als Folge der Kupferwirkung deutete. Menteberger beobachtete in 5 Fällen eine harmlose Stomatitis, eine Erscheinung, die Schönfeld nie gesehen hat.

Als Nachteil der Lecutylbehandlung wird von Stern, Menteberger und Schönfeld die große Schmerzhaftigkeit der Lecutylsalbe bei lokaler Applikation betont, ein Fehler, der durch den Zusatz von Cycloform zur Salbe oder durch Bestreuen der Wunden mit Cycloform wesentlich gemildert wird.

Schließlich bleibt noch eine Mitteilung von Werther zu erwähnen, der 8 Patienten in 5 bis 7 Tage dauernden Zyklen behandelt, hat und als die Erfolge nicht befriedigten zu andern Methoden überging. Sein nach unvollkommenen Versuchen abschließendes Urteil war, daß die Kupferbehandlung des Lupus vulgaris keine Vorzüge vor älteren Methoden habe.

Von andern Kupferverbindungen wurde das ameisensaure Kupfer (Tuberkuprose) von Münch (Frankfurt a. M.) bei Lungenerkrankungen und Chorioiditis disseminata angewendet. Die Behandlung war intravenös, und zwar wurden alle 3 bis 5 Tage zuerst 1 ccm, später bis 10 ccm ansteigend eingespritzt. Die kleinen Dosen wurden fast reaktionslos vertragen, bei den größeren wurden Temperatursteigerungen von 38° bis 39°, einmal bis 40° beobachtet. Außerdem trat Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Kopfweh auf, Erscheinungen, die aber nur vorübergehend waren. Von der 5. Injektion an ging die Besserung rasch vorwärts, das Körpergewicht stieg, Husten und Auswurf verschwanden.

Gensaburo Koga und Morisuke Otani versuchten bei verschiedenen Tuberkuloseformen des Menschen das Cyanocuprol, eine entgiftete Cyankupferverbindung, deren Wirkung sie zuvor im Tierversuch kennen gelernt hatten. Sie beobachteten eine ausgesprochen günstige Beeinflussung. Bei der Dosierung, die individualisiert werden muß, ist darauf zu achten, daß eine bestimmte Grenze (8,5 ccm) nicht überschritten wird. Die Einspritzungen sollen nicht häufiger als alle 14 Tage erfolgen. Spritzt man öfters, so erhält man nicht nur keine Besserung, sondern zuweilen gefährliche Störungen. Auch bei Lepra sollen die Einspritzungen von Cyanocuprol von Wert sein.

Kombiniert mit Borcholin verwendeten Mehler und Ascher Kupfersalze bei der Behandlung innerer und äußerer Tuberkulose. Sie fanden, daß die Wirkung des Borcholins auf den tuberkulösen Prozeß durch die gleichzeitige Darreichung von Kupfersalzen wesentlich erhöht wird. Sie erklären sich diesen Vorgang in der Weise, daß das Borcholin den Wachsmantel der Tuberkelbazillen durchdringt und dem bactericiden Kupfer als Leitschiene dient.

Die Aussichten der Kupfertherapie.

Im vorstehenden habe ich alles Wesentliche zusammengestellt, was über die Verwendung des Kupfers in der Literatur der verschiedenen Zeiten zu ermitteln war. Die Zusammenstellung wäre noch vollständiger geworden, wenn die Beschaffung der ausländischen Literatur im Augenblick nicht mit sehr großen Schwierigkeiten verbunden wäre. Allein wenn auch noch Lücken bestehen, so ist doch so viel klar zu ersehen, daß das Kupfer von jeher eine Rolle bei der Bekämpfung der Infektionskrankheiten gespielt hat und daß die in frühen Zeiten behauptete Heilwirkung der Kupfersalze sich auch durch die neuere Forschung vielfach bestätigt. Ich verweise nur auf die Verwendung von Kupfersalzen bei akuten Darmerkrankungen — Cholera, Ruhr, Typhus usw. — und bei der Tuberkulose. Es hat sich namentlich bei den Tuberkulosearbeiten gezeigt, daß die Kupfersalze eine ausgesprochene Affinität zum tuberkulösen Gewebe und zum Tuberkelbacillus besitzen, das tuberkulöse Gewebe elektiv zerstören und die Weiterentwicklung des Bacillus hemmen bzw. ihn abtöten. Über diese spezifische Wirkung der Kupfersalze, d. h. darüber, ob auch eine Abtötung der Krankheitserreger im tuberkulösen Herd erfolgt, namentlich wenn das Kupfersalz nicht direkt sondern indirekt auf dem Blutweg zugeführt wird, gehen die Ansichten noch auseinander, obwohl namentlich im Tierexperiment alle Beobachtungen auf eine solche spezifische Wirkung hinweisen und auch die Reaktionen am Menschen auf ein Absterben der Bakterien schließen lassen. Bedingung ist natürlich, daß das Kupfer direkt oder auf dem Blutweg in den Krankheitsherd eindringen kann. Jedenfalls hat die Behandlung des Lupus und der chirurgischen Tuberkulose mit Kupfersalzen schon in zahlreichen Fällen gezeigt, daß, wenn sie richtig ausgeführt wird und geeignete Präparate Verwendung finden, sie schneller zu Heilungen führt als andere Methoden, und auch in Fällen noch wirksam ist, bei denen andere Mittel versagen. Zum Teil haben sich die mit Kupfer behandelten und klinisch geheilten Fälle noch nach Jahren Rückfall frei erhalten, bei andern sind Rezidive entstanden, die aber einer wiederholten Kupferbehandlung wieder zugänglich waren. Als bestes Präparat für die örtliche Behandlung tuberkulöser Herde hat sich bis jetzt das zimtsaure Kupferlezithin erwiesen (Lecutyl), das als mit einer Kolloidsubstanz verbundenes organisches Kupfersalz auf die gesunde Haut keine Ätzwirkung ausübt, trotzdem aber tuberkulöses Gewebe energisch angreift. Außerdem ist das Lecutyl, was seine Resorbierbarkeit von der unverletzten Haut aus betrifft, allen mit Fett dargestellten Kupfersalben überlegen.

Auch bei der Urogenitaltuberkulose lauten bis jetzt die Urteile über die Ergebnisse der internen und percutanen Kupferbehandlung übereinstimmend günstig. Es liegt aber nur eine kleine Zahl von behandelten Fällen vor, so daß ein abschließendes Urteil noch abzuwarten ist. Bei der internen Behandlung haben sich hier Lecutyl-

pillen, zur percutanen Lecutylsalbe gut bewährt. Die Lecutylpillen haben gegenüber andern Kupferpräparaten bei der internen Darreichung den Vorteil, kein Erbrechen zu erregen.

Sehr viel schwieriger ist es, die Erfolge der Kupferbehandlung bei der Lungentuberkulose zu beurteilen, da bei nicht ganz aussichtslosen Fällen auch bisweilen ohne spezifische Behandlung Wendungen zum Bessern eintreten können, andererseits gänzlich hoffnungslose Fälle, die das Bild schwerster Zerstörungen und tuberkulöser Intoxikationen bieten, auch durch ein spezifisch wirkendes Mittel nicht mehr zu retten sind, da auf eine Mitarbeit des Körpers, die zur Heilung notwendig ist, in solchen Stadien nicht mehr gerechnet werden kann. Wohl wird von mehreren Prüfern berichtet (Meißen, Bodmer, Sorgo, Schlau, Eggers, Junker), daß in einzelnen Fällen mit infauster Prognose nach Einsetzen der Kupferbehandlung eine ausgesprochene Wendung zum Bessern eingetreten ist; diese Fälle sind aber bis jetzt noch nicht zahlreich. Dagegen hat sich die Behandlung mit Kupfersalzen bei den schweren, chronischen subacuten Fällen mit normaler, labiler oder konstant subfebriler Temperatur und Neigung zu Rückfällen bewährt. Am wirksamsten zeigte sich die intravenöse Behandlung. Bei schnell fortschreitenden fieberhaften Phthisen ist die Kupferbehandlung, wenigstens die intravenöse, nicht indiziert, weil sie in solchen Fällen zu starken Reaktionen allgemeiner und lokaler Natur und eventuell zur Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses führen kann. Wie weit solche Fälle einer vorsichtigen Behandlung per os oder einer Schmierkur noch zugänglich sind, muß die weitere Prüfung zeigen.

Zur intravenösen Behandlung der Tuberkulose hat bisher fast ausschließlich das Dimethylglykokollkupfer in wäßriger 1- bis 10proz. Lösung gedient. Mit Ausnahme eines Falles, bei dem im Anschluß an eine Einspritzung eine Embolie bei einem sehr schwächlichen Kind den Tod herbeiführte, sind die Injektionen, auch die mit der konzentrierteren Lösung, stets gut ertragen worden. Bei sehr hoher Dosierung wurden nur ganz vorübergehende Störungen des Allgemeinbefindens beobachtet. Jedoch darf die Kupferlösung nicht neben die Vene gespritzt werden, da sonst Infiltrate und Nekrosen, wenn der Nerv getroffen wird, auch Lähmungen eintreten können. Sehr wichtig ist, daß sämtliche Prüfer, die lange mit den Kupferpräparaten gearbeitet haben, übereinstimmend erklären, daß auch die intravenöse Kupferbehandlung keine Nierenreizungen hervorruft und daß, wo solche auftreten, bis dahin okkult verlaufende Tuberkulosen die Ursache sind. Kolloidales Kupfer hat für intravenöse Einspritzungen wesentlich in der Geschwulsttherapie Verwendung gefunden. Beim Tierexperiment fand ich, daß auch zur intravenösen Verabreichung das nukleinsaure Kupferlecithin am verträglichsten ist, da es selbst bei kleinen Venen die Gefäßwände nicht beschädigt.

Zu den subcutanen und intramuskulären Injektionen wurde bisher verwendet: Dreibasisches Kupferphosphat suspendiert in Glycerin oder in Gummilösung, essigsaures Kupfer in Natrium-

phosphat- und Natriumsulphat-Lösung, Kupferchlorid in 1proz. Lösung, Dimethylglykokollkupfer in 5 proz. Lösung — auf das Kupfersalz berechnet — und Emulsionen von Lecutyl d. h. von zimtsauerm Kupferlezithin in Wasser, Öl und Lebertran und einem Kupfergehalt von 1 Proz. Sämtliche verwendeten Kupfersalze haben den Nachteil gezeigt, wenn sie unter die Haut oder in die Muskulatur eingespritzt werden, schmerzhafte örtliche Reizwirkungen auszulösen, wenn mehr als 5—10 mg Kupfer pro Dose einverleibt wurde. Kleine Mengen (1 ccm 1 proz. Lösung oder Emulsion) werden von nicht zu empfindlichen Patienten gut ertragen. Für eine aussichtsreiche subcutane und intramuskuläre Behandlung ist aber ein Kupferpräparat Bedingung, das auch bei Einspritzung größerer Mengen keine schmerzhaften Reizwirkungen auslöst.

Zu der äußerlichen Behandlung von Hauttuberkulosen wie auch zur Einspritzung in Knochenfisteln und in Drüsenfistelgänge hat sich die zimtsauere Kupferlezithinsalbe bisher wohl am besten bewährt. Sie kann mit Lebertran und, wenn dieser nicht zu beschaffen, mit Wasser verdünnt werden, so daß sie auch mit der Spritze leicht aufgesaugt werden kann. Vor einer Kombination der Lecutylsalbe mit Fetten und Ölen ist abzuraten, da sie dadurch in ihrer Wirksamkeit deutlich beeinträchtigt wird. Auch Almkwist verwendet zur Behandlung des Ulcus molle fettfreie Kupfersalben.

Zu Schmierkuren eignet sich die Lecutylsalbe sehr gut, da sie außerordentlich leicht resorbiert wird.

Zur Behandlung per os hat in früheren Zeiten namentlich essigsaures Kupfer, arsenigsaures Kupfer als Tinktur oder in Pillen Verwendung gefunden, auch Kupferoxyd und Kupfersulphat wurden intern verabreicht. Kobert brachte zuerst als nicht ätzendes Kupfersalz das „Kupferhämol“ in Anwendung in Dosen von 0,1 bis 0,5 dreimal täglich unter Schokoladen oder Zuckerpulver. Auch das durch von Linden zuerst dargestellte Lecutyl (zimtsaures Kupferlezithin) in Pillen schaltet die Ätzwirkung aus. Durch die Anwesenheit der Zimtsäure wird die leicht Erbrechen und Übligkeit hervorrufende Wirkung der Kupfersalze gehoben und das Lezithin erhöht seine roborierende Wirkung. Die Lecutylpillen enthalten 5 mg Kupfer und es können bis zu 6 täglich verabreicht werden, es empfiehlt sich aber mit weniger zu beginnen. Bei der Behandlung akuter Darmerkrankungen ist es ratsam die Pillen zu teilen und in kurzen Abständen (halbstündlich) $^1/_4$ Pille zu verabreichen.

Wenn die Kupferbehandlung der Lungentuberkulose auch nicht in allen Fällen zu Erfolgen führt und ihr Einfluß auf den in der Lunge gelegenen Krankheitsherd auch kein so augenfälliger ist wie bei der örtlichen Behandlung chirurgischer Prozesse oder des Lupus, so wurden dennoch Erfolge erzielt, die mit der Entlassung des Patienten als arbeitsfähig endigten, in Fällen, die lange Zeit vorher erfolglos in den Heilstätten mit der hygienisch diätetischen Therapie oder mit

Tuberkulin behandelt worden sind (Bodmer, Sorgo, Schlau, Meißen), so daß sich die Kupferbehandlung in diesen Fällen als letztes Hilfsmittel bewährt hat. Auf Grund dieser Erfahrungen und den oft glänzenden Ergebnissen der Heilwirkung bei Lupus und bei chirurgischer Tuberkulose auch nach den bisherigen Resultaten bei Nieren- und Blasentuberkulose scheint mir die Kupferbehandlung der Lungentuberkulose auf alle Fälle weiterer Versuche und weiterer Ausbildung wert zu sein. Richtige Auswahl der Fälle und geeignete Dosierung und möglichst unmittelbare Zufuhr des Medikamentes an den Krankheitsherd dürften auch hier zum Ziele führen und die Kupfertherapie zu einer wertvollen und unschädlichen Unterstützung der Heilstättenbehandlung werden lassen.

Auch die Kupferbehandlung der in der Literatur genannten Infektionskrankheiten, deren Erreger große Kupferempfindlichkeit aufweisen, scheinen mir nicht aussichtslos zu sein. Wir wissen seit den Arbeiten Nägelis, daß dem Kupfer eine außerordentlich große Giftigkeit gegen niedere Lebewesen eigen ist. Dieser hohen bactericiden Kraft der Kupfersalze steht eine verhältnismäßig große Toleranz der höheren Organismen für dieses Metall gegenüber. Die Algen der Gattung Spirogyra werden z. B. in einer Nährlösung, die 1:10000000 Kupfer enthält, abgetötet. Prévost stellte fest, daß Brandpilzsporen in einer Kupfersulfatlösung von 1:400000 ihre Keimkraft verlieren. Millared und Gayon zeigten, daß Kupfersulfatlösungen von 3:10 Millionen Kupfergehalt die Entwicklung der Zoosporen der Peronospora viticola noch gerade erlauben, während höher konzentrierte Lösungen sie abtöten. Bei Phytophthora infestans keimten die Sporen nicht mehr bei Lösungen von 124:1000000. Der Brandpilz Ustilago carbo, der Getreiderost Puccinia graminis und das Mutterkorn Claviceps purpurea verlieren ihre Sporenkeimkraft bei 124:100000. Für die Peronospora viticola haben Millardet und Gayon bewiesen, daß die Kupfermengen, die nach 2 Monate vorher erfolgter Kupferbesprengung noch in der Epidermis und den Zellsäften enthalten sind, genügen, um die Keimung der Peronospora-Gonidien und damit die Infektion durch den Pilz zu verhindern.

Aus diesem fungiciden Verhalten der Kupfersalze haben die Landwirte längst Nutzen gezogen. So ist das „Beizen" des Weizens in Kupfersulfatlösung zur Abtötung der Brandpilzsporen vor der Aussaat eine seit Ende der fünfziger Jahre allgemein geübte Praxis. Ganz besonders wirkungsvoll hat sich die Besprengung der eben mit der Bordeauxbrühe, einer Mischung von Kupfersulfat mit gelöschtem Kalk. bei der Bekämpfung der verderblichen Peronospora-Krankheit erwiesen. Die mit Kupfer behandelten Reben zeigen sich vollständig gegen den gefürchteten Pilz geschützt. Auch der Pilz der Kartoffelkrankheit Phytophthora infestans wird durch Besprengung der Pflanzen mit Bordeauxbrühe erfolgreich bekämpft, ebenso die Pilzkrankheit der Zuckerrübe (Peronospora Schachtii), die Erreger der Kräuselkrankheit der Pfirsichbäume, der Bräune der Birnenblätter, des

Meltaus der Kirschen und der Fleckenkrankheit der Kirschen und Johannisbeeren.

Aber nicht nur gegen Fadenpilze, auch gegen Spaltpilze zeigen die Kupfersalze ausgesprochene Giftwirkung. So töten z. B. Kupferblättchen, die in Petrischalen eingelegt und mit Bakterienaufschwemmungen übergossen werden, die Bakterien nach kurzer Einwirkungsdauer ab. Coli wurde auf diese Weise nach $3^1/_2$ Stunden, Typhus nach $2^1/_2$ Stunden. Cholera und Dysenterie nach 1 Stunde abgetötet (Christian 1911). Kunow und Messerschmidt kommen zu dem Ergebnis bei ihren Versuchen zur Gewinnung keimfreien Trinkwassers im Felde, daß unter allen gediegenen Metallen bezüglich ihrer bactericiden Kraft Kupfer an erster Stelle steht. Bei der Untersuchung von Türklinken und Griffen aus verschiedenen Metallen und andern Materialien zeigte sich, daß aus Kupfer und Messing gefertigte Gegenstände dieser Art sich durch Keimfreiheit auszeichneten. In neuester Zeit bringen die Arbeiten Fickers, Thieles und Wolfs, Spiros, Saxls, Pfeiffers und Kadletz', Baumgartens und Lugers Beweise für die oligodynamische Wirkung der Kupfersalze, die sich auch auf Spaltpilze erstreckt, und durch eigene Versuche suchte ich schon früher festzustellen, in welchen Mengen durch Kupfersalze eine Abtötung namentlich der als Krankheitserreger in Betracht kommenden Bakterien zu erreichen sei. Es ergab sich, daß die bactericide Kraft der Kupfersalze in eiweißfreien Nährböden eine sehr viel größere ist als in eiweißhaltigen, weil ein Teil des Kupfers sich mit dem Eiweiß verbindet und, ehe dasselbe abgebaut wird, nicht zur Wirkung kommt. So ergab sich, daß abgetötet wurde:

in Wasser:

Vibrio cholerae El Tor	1 : 10000000	n. 1 St.	= 0,002 mg Cu auf ca. 1 mg Bakterien
Bac erium Typhi . . .	1 : 10000000	n. 2 St.	= 0,002 mg Cu auf ca. 1 mg Bakterien
Bacterium Paratyphi B.	1 : 100000	n. 24 St.	= 0,2 mg Cu auf ca. 1 mg Bakterien
Bacterium Dysenteriae	1 : 500000		= 0,4 mg Cu auf ca. 1 mg Bakterien
Vibrio Finkler	1 : 50000		= 0,4 mg Cu auf ca. 1 mg Bakterien

auf eiweißhaltigem Nährboden:

Bacillus tuberculosis typ. human.	1 : 1000000		= 0,02 mg Cu auf ca. 1 mg Bakterien
Vibrio cholerae El Tor	1 : 100000	n. 24 St.	= 0,2 mg Cu auf ca. 1 mg Bakterien
Bacterium Typhi	1 : 10000		= 2 mg Cu auf ca. 1 mg Bakterien
Bacterium Paratyphi B.	1 : 20000		= 1 mg Cu auf ca. 1 mg Bakterien
Bacterium Dysenteriae	1 : 10000		= 2 mg Cu auf ca. 1 mg Bakterien
Vibrio Finkler	1 : 1000		= 20 mg Cu auf ca. 1 mg Bakterien
Staphylococcus aureus	1 : 1000		= 20 mg Cu auf ca. 1 mg Bakterien

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung, daß die Kupfersalze gegenüber dem Tuberkelbacillus in eiweißhaltigem Nährboden die größte Giftwirkung entfalten. In wäßriger Aufschwemmung werden die Vibrionen des Cholerastammes El Tor und die Typhusbacillen ebenso intensiv geschädigt. Cholera zeigt sich auch noch auf eiweißhaltigem Nährboden ausgesprochen kupferempfindlich; Typhus, Paratyphus und Dysenterie verlangen zu ihrer Abtötung auf eiweiß-

haltigen Nährböden größere Kupfermengen, dieselben sind aber noch immer klein genug, um eine Desinfektionswirkung im lebenden menschlichen oder tierischen Organismus nicht auszuschließen. Die Berichte Aulds über die Wirkung des arsenigsauern Kupfers bei den akuten Darminfektionen sprechen ja auch entschieden für eine solche Arzneiwirkung. Außerdem können dem gesunden Darm auch unbeschadet sehr viel größere Kupfermengen zugeführt werden, wie die folgenden Angaben zeigen: Burcq gab z. B. skrofulösen Kindern täglich bis 0,2 g Kupferacetat, Mercey bis 0,4 g Kupfersulfat, ebenso Cullen, Russel, Chaussier. Gerbier beobachtete keine Schädigungen bei täglicher Verabreichung von 1,0 Kupferacetat. Du Moulin gab Kindern 0,12 bis 0,15 Kupferchloridammon ohne Vergiftungserscheinungen zu sehen und erhöhte die Dosis während 4 bis 5 Tagen sogar auf 0,4 bis 0,5 g. Es könnten noch sehr viel mehr Beispiele aufgeführt werden, die beweisen, daß das Kupfer für den Menschen nur geringe Giftigkeit besitzt, und aus den Literaturberichten geht hervor, daß der menschliche Organismus ohne jede Reaktion durch den Magen so viel Kupfersalz aufnehmen kann, als einer Kupfermenge von 0,01 bis 0,03 entspricht. Höhere Dosen namentlich der ätzenden Salze können Erbrechen und Diarrhöen erregen, Symptome, die aber nach dem Aussetzen des Präparates sofort wieder verschwinden. Als Maximaldose wird im deutschen Arzneibuch 1,0 g Kupfer bezeichnet, die Dosis letalis wird von den verschiedenen Autoren von 0,4 bis 60 g normiert, eine Schwankungsbreite, die nur mit der Verwendung verschieden giftiger bzw. verschieden schnell assimilierbarer Präparate und nach Berücksichtigung individuell verschieden großer Empfindlichkeit zu erklären ist. Auch auf intravenösem Weg lassen sich dem Menschen auf einmal bis zu 0,1 Kupfer als Dimethylglykokollkupferlösung einverleiben, in Abständen von 8 bis 14 Tagen. Mit kleineren Mengen kann wochen- und monatelang behandelt werden, ohne irgendwelche Störungen hervorzurufen. Auch bei lang andauernder Kupferbehandlung werden keine Schädigungen der Organe oder ihrer Funktionen beobachtet. Eine chronische Kupfervergiftung gibt es nicht, im Gegenteil neben der desinfizierenden Wirkung des Kupfers macht sich bei den meisten Menschen ein ausgesprochen roborierender Einfluß auf den Organismus geltend. Wie die mit Kupfersalzen bespritzten Reben, auch wenn keine Peronospora-Infektion in Frage kommt, reicheres und länger grünendes Blattwerk bilden, eine höhere Assimilationstätigkeit entfalten und reicheren Ertrag geben als nicht gespritzte, so hebt die Kupferbehandlung auch beim Tier und Menschen die Lebenstätigkeit, und diese Wirkung äußert sich zunächst in subjektivem Wohlbefinden, nach längerer Zeit in der Zunahme des Körpergewichtes und in der Besserung des Aussehens. Aus dieser roborierenden Wirkung der Kupfersalze erklären sich auch die Erfolge, die Pecholier, St. Pierre, Liégeois, Cervello und Barbarini und früher schon andere Ärzte bei der Behandlung der Anämie und Chlorose mit Kupfersalzen gesehen haben. Aus dieser die Lebenskraft der höheren Organismen erhöhenden Wirkung der Kupfersalze ist aber auch auf eine Erhöhung

der Widerstandskraft gegen die Ausbreitung der Infektionserreger im Organismus zu schließen. Die Kupfersalze wirken auf den kranken Organismus somit nicht nur direkt als Bakteriengifte, sondern auch indirekt als Anreiz zur Erhöhung der Lebensfunktionen und der Abwehrkräfte. Es erscheint mir deshalb durchaus berechtigt, der Kupfertherapie volle Aufmerksamkeit zu schenken. Wenn auch nur ein Teil der im Laufe der Zeit aufgestellten Indikationen für die Anwendung des Kupfers in der Therapie einer kritischen Prüfung standhalten kann, so haben wir, wenn auch kein Allheil-, so doch ein wertvolles Mittel im Kampf gegen Krankheit und Krankheitserreger wiedergewonnen.

VI. Übererregbarkeit im Kindesalter, mit besonderer Berücksichtigung der kindlichen Tetanie (pathologischen Spasmophilie).

Von

Erich Aschenheim-Düsseldorf.

Literaturverzeichnis*).

Alexander, Über das „Beinphänomen" bei Tetanie. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 1030.

Aron und Sebauer, Untersuchungen über die Bedeutung der Kalksalze für den wachsenden Organismus. Biochem. Zeitschr. 8. 1908. S. 1.

Aschaffenburg, Über Epilepsie und epileptoide Zustände im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. 46. 1907. S. 68.

Aschenheim, Über den Aschegehalt in den Gehirnen Spasmophiler. Monatsschr. f. Kinderheilk. 9. Heft 7.

— Beiträge zur Rachitis- und Spasmophiliefrage. Jahrb. f. Kinderheilk. 79. 1914. S. 446.

— Eosinophilie und exsudative Diathese. Verhandl. d. 29. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Münster 1912. S. 170.

Aschenheim-Benjamin, Über Beziehungen der Rachitis zu den hämatopoetischen Organen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 97. 1909. S. 529. I. Mitteilung und II. Mitteilung. Ebenda. 105. 1912. S. 470.

Auerbach, Epithelkörperchenblutungen und ihre Beziehungen zur Tetanie der Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. 73. 1911.

Babonneix und Harvier, Note sur les modifications histologiques des parathyroïdes dans le tétanos. Compt. rend. Soc. biol. de Paris. 66. 1909. S. 584.

Bachenheimer, Über die Kalktherapie bei Spasmophilie. Inaug.-Dissertat. Göttingen 1917.

Baginsky, Über Tetanie bei Säuglingen. Arch. f. Kinderheilk. 7. 1886 und 9. 1888.

— Lehrbuch der Kinderkrankheiten. 8. Aufl. Zit. nach Liefmann.

Basch, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus. Jahrb. f. Kinderheilk. 64. 1906 und 68. 1908.

— Über die Thymusdrüse. Deutsche med. Wochenschr. 1913. S. 1456.

Bauer, J., Klinische Untersuchungen über den endemischen Kropf in Tirol. 29. Kongr. f. inn. Med. 1912.

— Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 107. 1912. S. 39.

— Zur Klinik der Tetanie und Osteomalacie. Ein Beitrag zur Pathogenese der kalzipriven Osteopathien. Wiener klin. Wochenschr. 1912. S. 1780.

— Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1917.

---

*) Berücksichtigt ist nur die Literatur bis zum Abschluß der Arbeit im September 1918.

Berend, Die Magnesiumsulfatbehandlung der spasmophilen Krämpfe. Monatsschr. f. Kinderheilk. 12. 1913. Orig.
Bernheim-Karrer, Zur Behandlung der Spasmophilie im Säuglingsalter. Ebenda 12. 1913. Orig.
Bertolotti, Lumbalpunktion bei Keuchhustenkrämpfe. La semaine méd. 1905. S. 126. Zit. nach Eckert.
Beumer, Das Dialysierverfahren Abderhaldens bei Rachitis und Tetanie. Zeitschr. f. Kinderheilk. 11. 1914.
Biedert-Fischl, Lehrbuch der Kinderkrankheiten. 1902.
Biedl, Innere Sekretion. 1913. Teil I.
Binswanger, Die klinische Stellung der sogenannten genuinen Epilepsie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 45. 1912. (Referat auf d. VI. Jahresvers. deutscher Nervenärzte. Hamburg 1912.)
Birk, Über die Bedeutung der Säuglingskrämpfe für die weitere Entwicklung der Individuen. Med. Klin. 1907. S. 318.
— Untersuchungen über den Einfluß des Phosphorlebertrans auf den Mineralstoffwechsel gesunder und rachitischer Säuglinge. Monatsschr. f. Kinderheilk. 7. 1908. S. 450.
— Über die Anfänge der kindlichen Epilepsie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 3. 1909.
— Die Prognose der Kinderkrämpfe. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1912. S. 338.
— Beiträge zur Klinik und Behandlung der Thymushyperplasie bei Kindern Monatsschr. f. Kinderheilk. 14. 1918. S. 363.
— und Orgler, Der Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Ebenda. 9. 1910. S. 544.
Bliß, Eine Untersuchung über die Epithelkörperchen mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zur Säuglingstetanie. Zeitschr. f. Kinderheilk. 2. 1911.
Blühdorn, Untersuchungen über die therapeutisch wirksame Dosierung von Kalksalzen mit besonderer Berücksichtigung der Spasmophilie. Berliner klin. Wochenschr. 23. 1913 und Monatsschr. f. Kinderheilk. 12. 1914. Orig.
— Bemerkungen zu der Arbeit von Dr. N. Berend über Magnesiumsulfatbehandlung der spasmophilen Krämpfe. Monatsschr. f. Kinderheilk. 12. 1913.
v. Bogusz, Tetaniekatarakt. Wissenschaftl. Verein der Militärärzte der Garnison Wien. 18. XII. 1909. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 1110.
Bogen, Spasmophilie und Calcium. Monatsschr. f. Kinderheilk. 5. 1907. S. 228.
Bondi, Tetanie nach Adrenalininjektion. Diskuss. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien 5. XI. 1908. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 511.
Boral, Beiträge zur Kinderheilkunde. 4. Wien 1893. Zit. nach Chvostek, Wiener klin. Wochenschr. 1907, und Escherich, Die Tetanie.
v. Brandenstein, Zur Kasuistik der Epithelkörperchenblutung bei Tetania infantum. Inaug.-Diss. Heidelberg 1911.
Canestro Carrado, Contributo al trattamento della tetania paratireopriva mediante ipodermoclisi con sali di magnesio. Il Policlinico, Sez. med. 3. 1910. Ref. La Pediatria 1910. S. 457.
Canal, Influenza delle paratiroidi sul processo di ossificazione nelle fratture. — Gaz. degli Ospedali e delle Cliniche 1909. Zit. nach Biedl u. Jovane e Vaglio
Cassel, Tetanie und Rachitis. (Diskussion: Kalischer, Albu, Heubner, Remak, Hauser, Cassel.) Verein f. inn. Med. in Berlin. 20. IV. 1896. Berliner klin. Wochenschr. 1896. S. 547 u. Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 69.
Cattaneo und Ramusino, La Pediatria 1909. Zit. nach Rosenstern, Calcium und Spasmophilie.
— La Pediatria 1909.
Chvostek sen., Wiener med. Presse. 1876, 1878, 1879. Allg. Wiener med. Zeitung 1877 Zit. nach Lederer.
— jun., Beiträge zur Lehre von der Tetanie. Mitteil. I bis III. Wiener klin. Wochenschr. 1907. S. 487, 625, 787.
— jun., Diagnose und Therapie der Tetanie. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 825 u. 873.

Cohn (Michael), Kalk, Phosphor und Stickstoff im Kindergehirn. Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 1987.
Cooke, Metabolism after parathyreoidektomie. Amer. Journ. of Med. Sc. **140**. 1910. S. 404.
Cozzolino, La Tetania infantile seconda le rezenti vedute. La Liguria med. 1907. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. **10**. 1911. Ref.
Cruchet, Les convulsions de l'enfance et l'epilepsie infantile. Gaz. des hôpit. 1912. S. 375.
Curschmann, Über einige ungewöhnliche Ursachen und Syndrome der Tetanie der Erwachsenen nebst Vorschlägen zu ihrer Behandlung. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **39**. 1910.
— Cerebrale Syndrome der Tetanie und die Calciumtherapie. Ebenda. **45**. 1913.
— Bemerkungen zu der Arbeit von M. Graetz: „Über Spasmophilie und Epilepsie. Neurol. Zentralbl **33**. 1914. S. 148.
— Zur Frage der „Bronchotetanie" der Erwachsenen und ihrer Behandlung mit Calcium. Münchner med. Wochenschr. 1914. S. 287.
Cybulski, Über den Kalkstoffwechsel des tetaniekranken Säuglings. Monatsschr. f. Kinderheilk. **5**. 1906.
Czerny-Keller, Des Kindes Ernährung usw. 2. 1913.
Czerny-Moser, Klinische Beobachtungen an magendarmkranken Kindern im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **38**. 1894.
Ebstein, Über ein ungewöhnliches Syndrom der Tetanie beim Erwachsenen. Med. Klin. 1911. S. 1496.
Eckert, Die Behandlung der Keuchhustenkrämpfe mittels Lumbalpunktion und Übergießungsbädern. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 1595.
Economo, Über das Vorkommen von Neuritis optica bei Tetanie. Wiener klin. Rundschau. 1909. S. 774.
Engel, 32. Sitzung der niederrhein.-westfälischen Kinderärzte 16. Februar 1908. Demonstrat. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 7. Ref.
Eppinger u. Heß, Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. Zeitschr. f. klin. Med. **67**, **68**, **69**.
— Die Vagotonie. von Noordens Sammlung klin. Abhandl. **9** u. **10**. 1910.
Eppinger, Falta u. Rudinger, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. **67**. 1909. Heft 5 u. 6.
Erdheim, Beiträge zur pathologischen Anatomie des menschlichen Epithelkörperchens. Zeitschr. f. Heilk. Abt. f. patholog. Anatom. 1904.
— Tetania parathyreopriva. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. inn. Med. u. Chir. **16**. 1906.
— Über Tetania parathyreopriva. Gesellsch. f. Ärzte in Wien. 1. Juni 1906. Wiener klin. Wochenschr. 1916. S. 716 u. 821.
Erlanger, Über die Beziehungen zwischen Spasmophilie und Keuchhusten. Monatsschr. f. Kinderheilk. **12**. 1913. S. 65.
Escherich, Idiopathische Tetanie im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschr. 1890.
— Begriff und Vorkommen der Tetanie im Kindesalter. Vortrag, gehalten in der pädiatr. Sektion des 12. internationalen medizinischen Kongresses in Moskau. Berliner klin. Wochenschr. 1897.
— Tétanie. Traité des maladies de l'enfance. Grancher-Comby. **4**. 1902.
— Die tetanoiden Erkrankungen des ersten Kindesalters. Wiener med. Presse. 1903.
— Zur Kenntnis der tetanoiden Zustände des Kindesalters. Münchner med. Wochenschr. 1907.
— Die Tetanie der Kinder. 1909. Wien.
— Diskussion zum Vortrag von Rosenstern. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Salzburg 1909.
Falta-Kahn, Klinische Studien über Tetanie mit besonderer Berücksichtigung des vegetativen Nervensystems. Zeitschr. f. klin. Med. **74**. Heft 1 u. 2.
Falta, Bertelli, Bolaffio, Tedesko u. Rudinger, Über Beziehungen der inneren Sekretion zum Salzstoffwechsel. 26. Kongr. f. inn. Med. 1909.

Falta u. Rudinger, Klinische und experimentelle Studien über Tetanie. Ebenda. 1909.

Feer, Die idiopathischen Krämpfe (Spasmophilie) des frühen Kindesalters. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1908.

Finkelstein, Zur Kenntnis der Tetanie und der tetanoiden Zustände der Kinder. Fortschritte d. Med. 20. 1902.

— Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. 1. 1905. S. 238 ff.

— Zur Indikation und Technik der Behandlung des Säuglingsekzems mit molkenarmer Milch. Therap. Monatshefte. 1912. S. 34.

Finckh, Beiträge zur Lehre von der Epilepsie. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 39. 1905. S. 820.

Fischbein, Beitrag zur Behandlung des Stimmritzenkrampfes. 17. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Aachen 1900.

— Über die Behandlung des Stimmritzenkrampfes mit kuhmilchfreier Ernährung. Therap. Monatshefte 1910. S. 243.

Fischer-Triebenstein, Untersuchungen über Tetanie und Altersstar. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 52. 1914. S. 441.

Fischl, Tetanie, Laryngospasmus und ihre Beziehungen zur Rachitis. Deutsche med. Wochenschr. 1897.

— Über die Folgen der Thymusausschaltung beim jungen Hühnchen. Monatsschr. f. Kinderheilk. 6. 1907. S. 329.

— Seltenere Erscheinungsformen der infantilen Tetanie. Fortschritte d. Med. 1909.

— Tetanie und tetanoide Zustände im Kindesalter. Klin.-therap. Wochenschr. 1913.

— Diskussion zu den Vorträgen von Moll und Berend. Verhandl. d. 30. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Wien 1913.

Fletscher, Tetanie bei Kindern. Arch. of intern. Med. 16. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1916.

v. Frankl-Hochwart, Die Tetanie. Nothnagels Path. u. Therap. 1897 u. 1907.

Freudenberg-Klocmann, Untersuchungen zum Spasmophilieproblem. Jahrb. f. Kinderheilk. 78. 1913.

Freund, H. Tetanie als Ursache der Starbildung. Wiener med. Wochenschr. 54. S. 406.

Freund, P. Vermehrte Glykuronsäureausscheidung bei Säuglingstetanie. Deutsche med. Wochenschr. 1913. S. 1675.

Freund, Über die Beziehungen der Tetanie zur Epilepsie und Hysterie nebst Mitteilung eines Falles von Tetanie bei Osteomalacie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 76. 1903. S. 10.

Friedmann, Zur Kenntnis der gehäuften, nicht epileptischen Absenzen im Kindesalter. Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. 9. 1912. S. 245. Orig.

Friedleben, Beiträge zur Kenntnis der physikalischen und chemischen Konstitution wachsender und rachit. Knochen der ersten Kindheit. Jahrb. d. Kinderheilk. 3. 1860.

Fuchs, Analogien im Krankheitsbilde des Ergotismus und der Tetanie. Wiener med. Wochenschr. 1911. S. 1854, 1919, 1974.

Ganghofner, Über Tetanie im Kindesalter. Zeitschr. f. Heilk. 12. 1891.

— Über Spasmus glottidis bei Tetanie der Kinder. Verhandl. d. 16. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1899. München.

— Zur Diagnose der Tetanie im ersten Kindesalter. Zeitschr. f. Heilk. 23. 1902 u. Verhandl. d. 18. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilh. 1901. Hamburg.

— Plötzliche Todesfälle im Kindesalter. Verhandl. d. 19. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1902. Karlsbad.

Gebhardt, Der elektrische Nachweis der Spasmophilie bei den Fällen von sogenannten Initialkrämpfen älterer Kinder. Monatsschr. f. Kinderheilk. 13. 1914. Orig.

Geigel, Untersuchungen über künstliche Abänderung der elektrischen Reaktion des menschlichen Nerven. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 52. 1893.
Gerstenberger, Clinical and experimental observations in a case of prolonged infantile tetany. Cleveland med. Journ. 1909.
Gessner, Über die Wirkung des Phosphors im Phosphorlebertran bei Rachitis als Inflammator, Berliner klin. Wochenschr. 1913. S. 688.
Getzowa, Über d. Gland. parathyreoid., intrathyreoideale Zellhaufen derselben und Reste des postbranchialen Körpers. Virchows Arch. 188. 1907. S. 181.
Gioseffi, Kardiopathie und Tetanie. Allg. Wiener med. Zeitung. 1910. Nr. 48.
Glaserfeld, Die Epithelkörperchen und ihre Beziehungen zur Pathogenese der Tetanie. Berliner klin. Wochenschr. 1909. S. 112.
Göppert, Zur Behandlung der akuten spastischen Bronchitis des frühesten Kindesalters im Anfall. Berliner klin. Wochenschr. 1912. S. 791.
— Die therapeutische Verwendung der Kalksalze. Med. Klin. 1914. Nr. 24.
Gött, Die Krämpfe im Kindesalter. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung. Juni 1911.
— Über Frühzeichen der postdiphther. Lähmung. Münchner med. Wochenschr. 1918. S. 669.
Grabow, Über acht Fälle von Tetanie im Kindesalter. Inaug.-Diss. Kiel 1910.
Grätz, Spasmophilie und Epilepsie. Neurolog. Zentralbl. 32. 1913. S. 1366.
Gregor, Über Muskelspasmen und Muskelhypertonie im Säuglingsalter und ihre Abhängigkeit von der Ernährung. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 10. 1901.
Grosser, Epithelkörperchen-Untersuchungen bei Kindern. Verhandl. d. 24. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1910. Königsberg.
— Spasmophile Diathese. Sammelreferat über die Lit. der letzten Jahre. Jahrb. f. Kinderheilk. 13. 1911.
Grosser-Betke, Epithelkörperchen-Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der Tetania infantum. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1. 1911.
— Mors subita infant. und Epithelkörperchen. Münchner med. Wochenschr. 1910.
Grünfelder, Bromkalzium in der Behandlung des Laryngospasmus und der Tetanie. Therap. Monatshefte. 1913. S. 416.
Grulee, The dietetic treatment of infantile tetany. Arch. of Pediatric. 29. 1912.
Haberfeld, Die Epithelkörperchen bei Tetanie und bei einigen anderen Erkrankungen. Wiener med. Wochenschr. 1910. Nr. 45 u. Virchows Arch. 203. 1911.
Hagenbach-Burckhardt, Tetanie der Blase. Jahrb. f. Kinderheilk. 49. 1899.
Hamann, Über das Auftreten des Facialisphänomens im Verlaufe der Diphtherie. Zeitschr. f. Kinderheilk. 17. 1918. S. 219.
Hartmann u. di Gaspero, Die Epilepsie. Handb. d. Neurol. 5. spez. Neurol. 4.
Harvier, Récherches sur la tétanie et les glandes parathyroides. Thèse de Paris. 1909.
Haskins u. Gerstenberger, Calcium metabolism in a case of infantile tetany. The journ. of experim. med. 13. 1911. S. 314.
Hauser, Über Tetanie der Kinder. Berliner klin. Wochenschr. 1896. S. 782.
Hecker, Tetanie und Eklampsie im Kindesalter. Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1901. Nr. 294.
Hecker, Zur Pathologie der Schild- und Nebenschilddrüse. Gesellsch. f. Natur- u. Heilk. in Dresden. Münchner med. Wochenschr. 1907. S. 493.
Helbich, Zahnschmelzdefekte in ihren Beziehungen zur Rachitis und den spasmophilen Zuständen des Säuglings- und des späteren Kindesalters. Arch. f. Kinderheilk. 60/61. 1913.
Herbst, Über das Chvosteksche Symptom und dem spasmophilen (tetanoiden) Zustand älterer Kinder. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 565.
Hesse-Phleps, Schichtstar und Tetanie. Zeitschr. f. Augenheilk. 29. 1913. S. 238.
Heubner, Kinderheilkunde. 1. 1911. 3. Aufl.
Higier, Beitrag zur Klinik der seltenen Formen tonischer Krämpfe des Kindesalters: Tetania neonatorum und Escherichs Pseudotetanus. Zeitschr. f. d. gesamt. Neurol. u. Psych. 22. 1914. S. 398.

Hirschfeld, H. u. L. Über vasokonstringierende Substanzen im Serum bei Rachitis, Tetanie und exsudativer Diathese. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 31 u. 37.

Hochsinger, Krämpfe bei Kindern. Deutsche Klin. a. Eingang d. 20. Jahrh. (herausgegeben von Leyden-Klemperer). 1904.

— Über Tetanie und tetanieähnliche Zustände bei Kindern der ersten Lebensmonate. Verhandl. d. 16. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1899. München.

— Demonstration eines 26 Monate alten Knaben mit Spasm. nut., Facialisph. und Laryngosp. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien, 16. Februar 1905. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 4.

— Diskussion zum Vortrag von Rosenstern. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1909. Salzburg.

— Facialisphänomen und jugendliche Neuropathie. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 2363 u. Wiener klin. Wochenschr. (ausführlich) 1911. Nr. 43.

— Diskussion zu den Vorträgen von Moll u. Berend. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1913. Wien.

Hohlbaum, Beiträge zur Kenntnis der Epithelkörperchenfunktionen. Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. z. allgem. Path. 53. 1912. S. 91.

Hoffmann, J. Zur Lehre von der Tetanie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 43. 1880. S. 53.

Hüffel, Pathologie und Therapie der Eklampsie. Berliner Klin. S. 303. Jahrg. 25.

v. Jacksch, Acetonurie und Diaceturie. 1885. Zit. n. Liefmann.

— Klinische Beiträge zur Tetanie. Zeitschr. f. klin. Med. 1896. zit. nach Falta-Kahn.

Jansen, Kalkstudien am Menschen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie. 101: S. 176. 1918.

Japha, Über den Stimmritzenkrampf der Kinder. Berliner klin. Wochenschr. 1903.

Ibrahim, Über Tetanie der Sphinkteren, der glatten Muskeln und des Herzens bei Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. 72. 1910 u. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 41. 1911.

— Krankheiten des Nervensystems in Feer: Lehrb. d. Kinderheilk.

— Über Krampfanfälle im Verlauf des Keuchhustens und deren Behandlung. Med. Klin. 1910. Nr. 23.

— Diskussion auf d. 28. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1911. Karlsruhe.

Jörgensen, Über die Bedeutung der pathologisch-anatomischen Veränderungen der Gland. parathyr. für die Pathogenese der infantilen Tetanie. Monatsschr. f. Kinderheilk. 10. 1911.

Joseph u. Meltzer, Der hemmende Einfluß des Magnesiums auf direkte und indirekte Erregbarkeit von Froschmuskeln und die antagonistischen Effekte von Natrium und Calcium auf diesen Einfluß. Zentralbl. f. Physiol.

Jovane e Vaglio, Paratireoidectomia e alterazioni ossee. La Pediatria. 1910. S. 709.

— Tetania e insufficienza paratireordea. La Pediatria. 1910. S. 816.

Jovane, Emorragia delle paratiroidi e tetania infantile. La Pediatria. 1911. S. 561.

Iselin, Wachstumshemmung infolge von Parathyreoidektomie bei Ratten. Ein Beitrag zur Kenntnis der Epithelkörperchenfunktion bei jungen Ratten. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 93. 1908. S. 494.

Iwamura, Einige Beobachtungen über Spasmophilien in Japan. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1913.

Kalischer, Über Tetanie im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 42. 1896.

— Über Gangstörungen bei Tetanie. Berliner klin. Wochenschr. 1913. S. 823.

Kassowitz, Beiträge zur Kinderheilkunde. 1893. S. 43.

— Über Stimmritzenkrampf und Tetanie im Kindesalter. Wiener med. Wochenschr. 1893 und 1896.

Kassowitz, Tetanie und Autointoxikation im Kindesalter. Wiener med. Presse. 1897. S. 96 u. 139.
— Diskussion zum Vortrag von Erdheim: Über parathyreoprive Tetanie. Wiener klin. Wochenschr. 1906. S. 782.
— Praktische Kinderheilkunde. Berlin 1910.
— Über chronisches Asthma der Rachitiker. Wiener klin. Wochenschr. 1913. S. 380.
— Krämpfe der Bronchialmuskulatur und Spasmophilie. Ebenda. 1913. S. 466.
— Weitere Beiträge zur Rachitisfrage. II. Nervöse Übererregbarkeit bei Rachitis. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 35.
Katzenellenbogen, Untersuchungen über den Blutkalkgehalt bei Kindern nach der Wrightschen Methode. Zeitschr. f. Kinderheilk. 8. 1913.
Kehrer, Über Tetanie Neugeborener. Jahrb. f. Kinderheilk. 77. 1913.
— Geburtshilflich-gynäkologische Bedeutung der Tetanie. Arch. f. Gynäkolog. 99.
Kemmetmüller, Ein Fall von Spasmophilie. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien 27. Juni 1912. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 77. 1913. S. 93 u. 97.
Kirchgässer, Beiträge zur Kindertetanie und die Beziehungen derselben zur Rachitis und zum Laryngospasmus nebst anatomischer Untersuchung über Wurzelveränderungen im kindlichen Rückenmark. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 16. 1910.
Kling, Über die elektrische Erregbarkeit der motor. Nerven während des anaphylaktischen Zustandes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 18. 1912. S. 43.
Klose, Beobachtungen über die therapeutische Wirkung des Kalziums und des Magnesiums bei der Spasmophilie. Monatsschr. f. Kinderheilk. 18. 1914/15. Orig.
— Alte und neue Probleme der Tetanie des Säuglingsalters. Deutsche med. Wochenschr. 1915. S. 1278.
Klose, H. Neuere Thymusforschung und ihre Bedeutung für die Kinderheilk. Arch. f. Kinderheilk. 55. 1911.
— Chirurgie der Thymusdrüse. Stuttgart 1912.
Klose-Vogt, Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Tübingen 1910.
Klotz, Kleinere Mitteilungen. III. Über Zahnanomalien bei Tetanie. Monatsschr. f. Kinderheilk. 12. 1913. S. 535.
— Bemerkungen zur Arbeit Zipperlings über die sogenannten Stäupchen. Zeitschr. f. Kinderheilk. 9. 1913.
Kochmann, Der Kalkstoffwechsel in seiner Abhängigkeit von der Nahrung. Therapeut. Monatsh. 1911.
Kochmann u. Kochmann-Petzsch, Über die Abhängigkeit des Kalkstoffwechsels von den organischen Nahrungskomponenten beim erwachsenen Hunde, nebst Bemerkungen über den Stoffumsatz der Phosphorsäure und der Magnesia. I., II. u. III. Mitteilung. Biochem. Zeitschr. 31. 1911. S. 361 u. 32. S. 10 u. 24.
Königstein, Demonstrationen von Sekretbildern im Epithelkörperchen. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. 15. Juni 1906. Wiener klin. Wochenschr. 1906. S. 778.
— Über einen Fall von Tetanie (path.-anatom. Untersuchungen). Gesellsch. d. Ärzte in Wien. 7. Dezember 1906. Ebenda. 1906. S. 1531.
Koeppe, Zur Kenntnis der Hirschsprungschen Krankheit. Monatsschr. f. Kinderheilk. 6. 1907. S. 496.
Koplik, Tetany and the spasmophile tendency in infancy and childhood. Med. record. 1911.
Krehl, Über die Störung chemischer Korrelationen im Organismus. Arch. f. klin. Med. 88. 1907.
Kunn, Über Augenmuskelkrämpfe bei Tetanie. Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 413.
Lange, J. Über Krämpfe im Kindesalter. Verhandl. d. 16. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1899. München.
Langstein, Bemerkungen zur Arbeit von Fischbein: Über die Behandlung usw. Therapeut. Monatsh. 1910. S. 246.
— Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der rachitischen und spasmophilen Veranlagung. Beobachtung an einem Zwillingspaar. Zeitschr. f. Kinderheilk. 5. 1912.

Langstein, Pathologie und Therapie der Krämpfe im Kindesalter. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 1914.
Langstein-Benfey, Tetanie, Spasmophilie, spasmophile Diathese. Übersichtsreferat. Med. Klin. 1913. Nr. 48.
Langstein-Meyer, Säuglingsernährung und Säuglingsstoffwechsel. 1914. Aufl. 2 und 3. Kap. XV.
Larsson, Pathogenese der Spasmophilie. Svensk. Läkaresällsk Förhandl. 1917. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 795.
Larsson-Wernstedt, Zur Frage von der Natur der spasmophilen Diathese. Zeitschr. f. Kinderheilk. 18. 1918. S. 7.
Lederer, Über ein noch nicht beschriebenes Krankheitsbild der spasmophilen Diathese. Wiener klin. Wochenschr. 1913. S. 427.
— Bronchialmuskelkrampf und Spasmophilie. Ebenda. 1913. S. 543.
— Über Bronchotetanie, ein noch nicht beschriebenes Krankheitsbild der Spasmophilie. Zeitschr. f. Kinderheilk. 7. 1913.
Leopold und v. Reuß, Über die Beziehungen der Epithelkörperchen zum Kalkbestand des Organismus. Wiener klin. Wochenschr. 1908.
Lewandowsky, Stand und Aufgaben der allgemeinen Physiologie und Pathologie des sympathischen Systems. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 14. 1913. S. 281.
Liefmann, Die Acetonausscheidung im Urin gesunder und spasmophiler junger Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. 77. 1913.
Longo, zit. nach Mac Callum. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 9. 1913.
Loos, Über das Vorkommen und die Bedeutung der Facialisphänomen bei Kindern. Wiener klin. Wochenschr. 1891.
— Die Tetanie bei Kindern und ihre Beziehung zum Laryngospasmus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 50. 1892.
Luger, Ein Fall von Tetanieepilepsie. Wiener klin. Wochenschr. 1911.
Lust, Da Peronäusphänomen — ein Beitrag zur Diagnose der Spasmophilie (Tetanie) im Kindesalter. Münchner med. Wochenschr. 1911.
— Über den Einfluß der Alkalien auf die Auslösung spasmophiler Zustände. Ebenda. 1913. Nr. 27.
— Die Pathogenese der Tetanie im Kindesalter. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 23.
— Die Bedeutung des Kalkes für den wachsenden Organismus. Med. Klin. 1914. Nr. 8.
— Diskussion zu dem Vortrag von Zybell. Verhandl. d. 28. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1911. Karlsruhe.
— Diskussion zu den Vorträgen von Moll-Berend. Verhandl. d. 30. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1913. Wien.
Luttwig, Ein Fall von chronischer Tetanie. Inaug.-Diss. 1903. München.
Mac Callum, Experimentelle Tetaniestudien. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1912. S. 455.
— Die Nebenschilddrüsen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 11. 1913.
— Über die Übererregbarkeit der Nerven bei Tetanie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 25. 1913. Heft 5.
Mac Callum-Voegtlin, Beziehungen der Tetanie zu den Nebenschilddrüsen und zum Kalkstoffwechsel. Journ of exp. med. 11. S. 118. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 8. 1909. Ref. S. 164.
Mac Callum-K. M. Vogel, Weitere experimentelle Untersuchungen über Tetanie. Journ. of exp. med. 18. S. 618. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 13. 1914. Ref. S. 62.
Mann, Erregbarkeitssteigerung bei narkoleptischen Anfällen. Zeitschr. f. med. Elektrologie. 1911. S. 82. Zit. nach Friedmann.
— Über traumatische Entstehung spasmophiler Zustände. Neurolog. Zentralbl. 32. 1913. S. 1242.
Marinesco, Parhon und Minea, vgl. J. Bauer.

Martius, Konstitution und Vererbung. Enzyklopädie d. klin. Med. 1914 bei J. Springer.
Massaglia, Gazz. degli ospedali. 27. 1908.
Masslow, Über Veränderungen der Atmungskurven bei Kindern mit spasmophilen Symptomen unter dem Einfluß äußerer Reize und die Bedeutung dieser Veränderungen für die Diagnose der latenten Tetanie. Monatsschr. f. Kinderheilk. 13. 1914/15.
Matti, Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 10. 1913. S. 1.
Mayer, E., Über die Behandlung der Graviditätstetanie mit Kalziumsalzen. Therap. Monatsheft. 1911. S. 25.
Meyer, L. F., Diskussion zum Vortrag von Zybell. Verhandl. d. 28. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1911. Karlsruhe.
— O., Zur Parathyreoidinbehandlung der Spasmophilie. Therap. d. Gegenw. 1913.
Meltzer, Einiges zur Physiologie und Pharmakologie des Magnesiums und Calciums. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 1963.
Mendelsohn-Kuhn, Beobachtungen über kuhmilchfreie Ernährung bei dem Laryngospasmus, der Tetanie und Eklampsie der Kinder. Arch. f. Kinderheilk. 44. 1906.
Moll, Experimentelle Spasmophilie. Verhandl. d. 30. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1913. Wien.
Monod, Contribut. à l'étude sur l'avenir des convulsifs infantiles. Thèse de Paris 1904.
Morel, Compt. rend. de la soc. de biolog. 68. 1909 (vgl. auch Biedl, Jovane e Vaglio u. Liefmann).
— Parathyroides, tétanie et traumatisme osseux. Compt. rend. de la soc. de biolog. 70. 1911. S. 749.
— Parathyroides et acidose. Ebenda. 70. 1911. S. 871.
Morgenstern, Elektrokardiographische Untersuchungen über die Beziehungen des Herzmuskels zur Spasmophilie (Tetanie) im frühen Kindesalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. 11. 1914.
Moro, Über Gesichtsreflexe bei Säuglingen. Wiener klin. Wochenschr. 1906. S. 637.
— Beziehungen des Lymphatismus zur Skrofulose. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 788.
— -Kolb, Über das Schicksal von Ekzemkindern. Monatsschr. f. Kinderheilk. 9. 1910.
Müller, F., Über das elektr. Verhalten des Herzens bei Tetanie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 61. 1898. S. 632.
Neter, Die Tetanie. Sammelrefer. Arch. f. Kinderheilk. 35. 1903.
Netter, Le chlorure de calc. dans la tetanie, les spasmes de la glotte, la laryngite stridul., les convuls. Rev. mens. des malad. de l'enf. 25.
Neumann, Über die Beziehungen der Krankheiten des Kindesalters zu den Zahnkrankheiten. Volkmanns Samml. klin. Vorträge. 1897. Nr. 772 (Inn. Med. Nr. 53).
— Die funktionellen Nervenkrankheiten des Kindesalters. Die deutsche Klinik am Eingang des 20. Jahrhunderts., herausg. von v. Leyden und Klemperer. 1904.
— Die Bedeutung der Facialisphänomen jenseits des Säuglingsalters. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 813.
— Die Krämpfe in der Mortalitätsstatistik der Säuglinge. Med. Reform. 1906. Nr. 1.
Neurath, Über die Bedeutung der Kalksalze für den Organismus des Kindes unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1. 1910.
— Diskussion zu den Vorträgen von Moll und Berend. Verhandl. d. 30. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1913. Wien.
Nöggerath, Kinderkrankheiten und Zahnanomalien. Korrespondenzbl. f. Zahnärzte 40. H. 2.

Nordmann, Experimentelle Studien über die Thymusdrüse nebst Bemerkungen zu d. **Meltzer**schen intratrachealen Insufflat. Arch. f. klin. Chir. **92**. 1910. S. 946.
Oberndörfer, Lunge eines an Bronchotetanie gestorbenen Säuglings. Münchner Gesellsch. f. Kinderheilk. 1914. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. **80**. S. 102.
Oddo, Revue de médecine. 1896. Ref. b. Liefmann.
— -**Sarles**, Caractères des urines dans la tetanie infant. La méd. infant. 1894. Nr. 9. Zit. n. **Ibrahim**. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **41**.
Oliari, Rachitide e spasmofilia. La Pediatria. 1910. S. 581. (Italien. Literaturübersicht.)
Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 1908, bei Karger.
Oppenheimer, The pathol. findings in the parathyr. in a case of infant. tetany. Amer. Journ. Med. Sc. 1911.
Orgler, Über den Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Monatsschr. f. Kinderheilk. **10**. 1911. S. 373.
— Der Kalkstoffwechsel des gesunden und rachitischen Kindes. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **8**. 1912.
— Zur Theorie der Lebertranwirkung. Jahrb. f. Kinderheilk. **87**. 1918. S. 459.
Parhon-Dumitresko-Nissipesko, Recherches sur la teneur en calcium des centres nerveux usw. Compt. rend. d. l. soc. d. biolog. **66**. 1909.
Peritz, Die Nervenkrankheiten des Kindesalters. Berlin. 1912.
— Die Spasmophilie der Erwachsenen, Zeitschr. f. klin. Med. **77**.
— Erwiderung auf eine Bemerkung **Curschmanns** usw. Neurol. Zentralbl. **33**. 1914. S. 151.
Peters, Weiteres über Tetanie u. Starbildung. Zeitschr. f. Augenheilk. 1901. S. 89.
— Weitere Beiträge zur Pathologie der Linse. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1904. S. 37.
Petrone-Vitale, Spasmofilia infant. e Glandol. paratir. La Pediatria. 1912. S. 16.
Pexa, Experimentelle Beiträge zur Forschung über die Tetanie des Kindesalters. Arch. f. Kinderheilk. **54**. 1910.
v. Pfaundler, Über Wesen und Behandlung der Diathesen im Kindesalter. Verhandl. d. Gesellsch. f. inn. Med. 1911. Wiesbaden.
Pfeiffer-Mayer, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Epithelk.-Funktion. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. inn. Med. u. Chirurg. **18**. 1907.
Phleps, Die Tetanie. Handb. d. Neurolog., herausgegeb. v. Lewandowsky. **4**; spez. Neurolog. **3**.
Philippson, Über die Beeinflussung der elektr. Erregbarkeit bei tetaniekranken Kindern durch den galvanischen Strom. Berliner klin. Wochenschr. 1907. S. 1505.
Pineles, Klinische und experimentelle Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und Epithelk. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. inn. Med. u. Chirurg. **14**. 1904.
— Tetaniestar, Zuckerstar, Altersstar. Wiener klin. Wochenschr. 1906. S. 691.
— Diskussion zum Vortrag von Erdheim: Über postoperative Tetanie. Wiener klin. Wochenschr. 1906. S. 820.
— Zur Behandlung der Tetanie mit Epithelkörperchenpräparat. Arbeit a. d. neurol. Institut in Wien. Festschrift 1907.
— Zur Pathogenese der Tetanie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **85**. S. 521.
— Zur Pathogenese der Kindertetanie. Jahrb. f. Kinderheilk. **66**. 1907.
— Über die Funktion der Epithelkörperchen. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. Wien. Mathem. naturwissensch. Klasse. **103**. 1904; **107**. 1908.
— Über parathyreogenen Laryngospasmus. Wiener klin. Wochenschr. 1908.
— Tetanie und Epilepsie. Wiener klin. Rundschau. 1909. S. 760.
v. Pirquet, Die anod. Übererregbarkeit der Säuglinge. Wiener med. Wochenschr. 1907.
Pollini, Untersuchungen über die Beziehungen zwischen kindlicher Tetanie und Nebenschilddrüsen. Riv. di clinica pediatrica. 1911. S. 275, zit. nach **Langstein-Benfey**.

Pool, Das Bein- und Armphänomen bei Tetanie. Neurol. Zentralbl. **30**. 1911. S. 131.

Potpetschnigg, Zur Kenntnis der kindlichen Krämpfe und ihrer Folgen für das spätere Alter. Arch. f. Kinderheilk. **47**. 1908.

Quest, Über den Einfluß der Ernährung auf die Erregbarkeit des Nervensystems im Säuglingsalter. Wiener klin. Wochenschr. 1900. Nr. 24.

– Über den Kalkgehalt des Säuglingsgehirnes und seine Bedeutung. Jahrb. f. Kinderheilk. **61**. 1905.

– Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **5**. 1908.

– Zur Frage der Ätiologie der spasmophilen Diathese. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**. 1910.

Quilitz, Die Entwickelung und der heutige Stand der Lehre von der Tetaniekatarakt. Inaug.-Diss. Rostock 1908.

Raabe, Über die Durchführung einer milchlosen Kost bei Spasmophilie (Krampfbereitschaft). Inaug.-Diss. Göttingen 1912.

Ramacci, Sul quantit. in calcio nel cervello nel primo anno di vita. La Pediatria. 1910.

Raudnitz, Zur Lehre von Facialisphänomen. Verhandl. d. 30. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Wien.

Ravenna, Tetan. infant. e paratiroidi. Acad. med. di Padova. 28. Mai 1909. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**. 1910. Ref. S. 107.

Redlich, Tetanie und Epilepsie. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **30**. 1911.

– Die klinische Stellung der sogenannten gemeinen Epilepsie. Referat a. d. 6. Jahresversamml. deutsch. Nervenärzte. 1912 Hamburg. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **45**. 1912.

Reiß, Zur Erklärung der elektrischen Reaktion der Spasmophilie. Zeitschr. f. Kinderheilk. **3**. 1911/12.

Resch, Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Spasmophilie. Jahrb. f. Kinderheilk. **86**.

Richter, Plötzliche Todesfälle im Kindesalter. Korreferat Verhandl. d. 19. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1902. Karlsbad.

Rietschel, Bronchotetanie, Bronchialasthma und asthmatische Bronchitis. Monatsschr. f. Kinderheilk. **12**. 1913.

Risel, Spasmophilie und Calcium. Arch. f. Kinderheilk. **48**. 1908.

– Spasmophilie und Ernährung im frühen Kindesalter. Fortschritte d. Med. 1909. Nr. 21.

– Die Pathogenese der Kindertetanie. Entgegnung gegen Stöltzner. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **26**. 1909. S. 112.

Rizor, Ergebnisse der psych.-neurologischen Untersuchungen von Fürsorgezöglingen usw. Westfalens. Zeitschr. f. jugendl. Schwachsinn. (Vogt-Weygandt). **3**. 1909.

Rohmer, Über die Erzielung von Dauererfolgen bei der Calciumbehandlung der Spasmophilie. Monatsschr. f. Kinderheilk. **12**. 1914. Orig.

Rominger, Rachitis und innere Sekretion. (Gelingt es mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens, eine Störung innersekreter Drüsen bei der Rachitis nachzuweisen?) Zeitschr. f. Kinderheilk. **11**. 1914. S. 387.

Roncoroni, Alcune esperienze interne all'azione del calcio sulla corteccia cerebrale. Riv. sper. di freniatr. 1902. Zit. bei Ramacci u. bei Rosenstern (Calcium u. Spasmophilie).

Rosenstern, Calcium und Spasmophilie. Jahrb. f. Kinderheilk. 72. 1910. Literaturübersicht.

– Zur Wirkung des Lebertrans auf Rachitis und spasmophile Diathese. Berliner klin. Wochenschr. 1910. S. 822.

– Über bemerkenswerte Abweichungen in der zeitlichen Folge der spasmophilen Erscheinungen. Zeitschr. f. Kinderheilk. 8. 1913.

– Debilitas congenita u. spasmophile Diathese. Zeitschr. f. Kinderheilk. **8**. 1913.

– Die spasmophile Diathese u. ihre Behandlung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 1913.

Rosenstern, Über spasmophile Diathese. Sammelref. v. 1908—13. Zeitschr. f. d. gesamt. Neurol. u. Psych. **10**. 1914. S. 1.

Rothmann, Über das Zustandekommen der epileptiformen Krämpfe. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **45**. 1912.

Rudinger, Physiologie und Pathologie der Epithelkörperchen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **2**. 1908.

— Zur Ätiologie und Pathog. der Tetanie. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **5**. 1908. S. 205.

Sabbatani, Funzione biol. del calcio. Vgl. Rosenstern: Calcium und Spasmophilie. (Real Accad. di scienze. Torino 1902.

Sachs, Lehrbuch der Nervenkrankheiten im Kindesalter. 1897. Leipzig und Wien.

Saiz, Tetanie mit epileptiform. Anfällen und Psychose. Berliner klin. Wochenschr 1911. S. 245.

Samelson, Über die Nebennierenfunktionen im Säuglingsalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. **3**. 1911.

— Über vasokonstringierende Substanzen im Serum bei Rach., Tetanie und exsudativer Diathese. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 1826.

Saxl, Über Calciumtherapie. Med. Klin. 1913. S. 578.

Schabad, Der Phosphor in der Therapie der Rachitis. Der Einfluß des Phosphors auf den Kalkstoffwechsel bei rachit. und gesunden Kindern. Zeitschr. f. klin. Med. **67**. 1909. S. 454.

— Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. Mitteilung I—IV Arch. f. Kinderheilk. **52**, **53**, **54**. 1910.

— Die gleichzeitige Verabreichung von Phosphorlebertran mit einem Kalksalze bei Rachitis. Jahrb. f. Kinderheilk. **72**. 1910.

— Die Behandlung der Rachitis mit Lebertran, Phosphor und Kalk. Ihr Einfluß auf den Kalk- und Phosphorstoffwechsel. Zeitschr. f. klin. Med. **68**. 1909. S. 94.

— Phosphor, Lebertran und Sesamöl in der Therapie der Rachitis. Ihr Einfluß auf den Kalk-, Phosphor-, Stickstoff- und Fettstoffwechsel. Ebenda. **69**. 1910.

— Diskussion zu den Vorträgen von Moll und Berend. Verhandl. d. 30. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1913. Wien.

Schiffer, Über Lumbalpunktion bei Krämpfen im Kindesalter. Klin.-therapeut. Wochenschr. **17**. 1910. S. 481.

Schiffer u. Rheindorf, Familiäre Tetanie. Verhandl. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Berlin. 30. Mai 1910. (Diskussion.) Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 1297.

Schiffer, Über famil. chronische Tetanie. Jahrb. f. Kinderheilk. **73**. 1911.

Schlesinger, Versuch einer Theorie der Tetanie. Neurol. Zentralbl. 1892.

— Zum heutigen Stande der Tetaniefrage. Allg. Wiener med. Zeitung. **35**. 1890.

— Über einige Symptome der Tetanie. Zeitschr. f. klin. Med. **19**.

— Über ein bisher unbekanntes Symptom bei Tetanie (Beinphänomen). Wiener klin. Wochenschr. 1910.

— Weitere Erfahrungen über das Beinphänomen bei Tetanie. Neurol. Zentralbl. 1910.

Schloß, Zur Behandlung der Spasmophilie mit Lebertran und Tricalciumphosphat. Monatsschr. f. Kinderheilk. **13**. 1915.

— Die Pathologie und Ätiologie der Rachitis sowie die Grundlagen ihrer Therapie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **15**. 1917.

Schmorl, Diskussion zum Vortrag von Hecker. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1907. S. 494.

Schoenborn, Über atypische Beobachtungen bei der menschlichen Tetanie mit Diskussion. (Schüller u. Curschmann.) Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **38**. 1910. S. 285.

Schüller, Rachitis tarda und Tetanie. Wiener med. Wochenschr. 1909. S. 2238.

Schultze, Berliner klin. Wochenschr. 1874, Deutsche med. Wochenschr. 1882, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **7**. S. 398; zitiert nach Lederer.

Schultze, F., Über das Verhalten der mechanischen Muskelerregbarkeit bei der Tetanie und das Zungenphänomen (nebst Bemerkung über die Wirkung der Epithelkörperchensubstanz). Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 2313.

Schwarz u. Bass, The calcium metabolism in infant. tetany. Amer. Journ. of dis. of child. 1912. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 11. S. 164. Ref.

Seeligmüller, Lehrbuch der Krankheiten des Gehirns und Rückenmarks. 1887. S. 687. Zit. nach Lederer.

Seeligmüller, Zur Ätiologie der Tetanie im Kindesalter. Inaug.-Diss. Bonn 1895.

Sheefield, Pediatric Memoranda. Tetanism. Med. Rec. 1912.

Silvestri, Gaz. degli Ospedali. 1906. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 1428.

– Il calcio nella patog. e terap. delle forme convuls. Gaz. degli Ospedali. 1908. Ref. bei Rosenstern: Calc. u. Spasmophilie u. a.

Soltmann, Die funkt. Nervenkrankh. Gerhardts Handb. d. Kinderkrankh. 5.

– Eclampsia infant. Eulenburgs Real-Encyklop. d. gesamt. Heilk. 4. Auflage. Berlin.

– Experimentelle Studien über die Funktionen des Gehirns der Neugeborenen. Jahrb. f. Kinderheilk. 9. 1875. S. 106.

Sperk, Zur klinischen Bedeutung des Facialisphänomens im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschr. 1910. S. 157.

Spiegelberg, Wesen und Behandlung der Krämpfe im Kindesalter. Würzburger Abhandl. 2. 1902.

Spieler, Chron. recidiv. Tetanie mit Linsentrübungen und Zahnschmelzhypoplasien. Wiener klin. Wochenschr. 1909. S. 357.

Stamm, Über Krämpfe bei Neugeborenen. Arch. f. Kinderheilk. 58. 1912.

Sternberg-Großmann, Zwei bemerkenswerte Fälle von Arbeitertetanie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 39. 1910. S. 403.

Stheeman, Die Spasmophilie der älteren Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. 86. 1917. S. 43.

Stoeltzner, Die Kindertetanie (Spasmophilie) als Calciumvergiftung. Jahrb. f. Kinderheilk. 63.

– Kindertetanie (Spasmophilie) und Epithelkörperchen. Jahrb. f. Kinderheilk. 64. 1906.

– Über Krämpfe bei Keuchhusten. Münchner med. Wochenschr. 1906. S. 1045.

– Spasmophilie und Calciumstoffwechsel. Neurol. Zentralbl. 1908.

– Die Pathogenese der Kindertetanie (Spasmophilie). Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 25. 1908.

– Facialisphänomen und eklampt. Anfall. Jahrb. f. Kinderheilk. 73. 1911.

– Über Kinderkrämpfe und ihre Behandlung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1912. S. 295.

– Über Tetaniekatarakt. Zeitschr. f. Kinderheilk. 7. 1913.

Stolte, Über das frühzeitige Sterben zahlreicher Kinder einer Familie. Jahrb. f. Kinderheilk. 73. 1911. S. 164.

Strada, Tetania infant. e paratiroidi. Riv. di clinica ped. 1909. Ref. La Pediatria. 1910. S. 65.

Stuckenberg, Über einen Fall von chronischer Tetanie mit Epithelkörperchenbefund. Inaug.-Diss. Berlin 1911.

Thiemich, Über Krämpfe im Kindesalter. Münchner med. Wochenschr. 1899 u. Verhandl. d. 16. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1899 München.

– Über Tetanie und tetanoide Zustände. Jahrb. f. Kinderheilk. 51.

– Über Schädigungen des Zentralnervensystems durch Ernährungsstörungen im Säuglingsalter. Ebenda. 52. 1900.

– Über plötzliche Todesfälle im Kindesalter. Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. 21. 1901.

– Über die Funktionsfähigkeit der motorischen Rindenfelder beim Säuglinge. Zeitschr. f. klin. Med. 45. 1902.

— Über das Facialisphänomen bei älteren Kindern. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1. 1903.
— Über die Entwicklung eklamptischer Säuglinge in der späteren Kindheit. Verhandl. d. 33. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Stuttgart 1906.
— Anatomische Untersuchungen der Gland. parathyr. bei der Tetanie der Kinder. Monatsschr. f. Kinderheilk. 5. 1906.
— Über Spasmophilie im Kindesalter. Med. Klin. 1906.
— Die funktionellen Krankheiten des Nervensystems. In Pfaundler-Schloßmann, Kinderheilkunde. II. Aufl. 1910.
— Die Bedeutung einer geordneten Säuglings- und Kleinkinderfürsorge für die Verhütung von Epilepsie, Idiotie und Psychopathie. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 2434.
— Über die Behandlung der Krämpfe im frühen Kindesalter. Deutsche med. Wochenschr 1913. Nr. 12.
Thiemich-Birk, Über die Entwicklung eklamptischer Säuglinge in der späteren Kindheit. Jahrb. f. Kinderheilk. 65.
Thorspecken, Magenuntersuchungen bei kindlicher Tetanie. Monatsschr. f. Kinderheilk. 10. 1911.
— Die Krämpfe der kleinen Kinder (Spasmophilie). Beihefte z. med. Klin. 1913. H. 5.
Toyofuku Tamaki, Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen eines Falles von chronischer Tetanie im ersten Kindesalter. Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. 30. 1909. Zit. nach Zappert: Monatsschr. f. Kinderheilk. 10. 1911. Orig.
Toyonaga, Bulletin of the college of argricult. Tokio. 5. Zit nach Quest. Ebenda. 9. 1910. Orig.
Triboulet-Harvier, Spasme de la glotte, manifestation unique de tetanie. Bull. de la soc. de pediat. de Paris. 1911. S. 275. Ref. Ebenda. 10. 1911. Ref.
Uffenheimer, Ein neues Symptom bei latenter und manifester Tetanie des Kindesalters — das Tetaniegesicht. Jahrb. f. Kinderheilk. 62.
Valdameri, Ein neues ätiologisches Moment der Tetanie. VII. ital. Pädiaterkongreß. 1911. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 10. 1914. Ref.
Viereck, Aus der Pathologie des vegetat. Nervensystems beim Kinde. Zeitschr f. Kinderheilk. 4. 1913.
Voorhoeve, Zur Lehre des Kalkstoffwechsels. Einfluß großer Kalkgaben auf die Kalkbilanz. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 110. 1913. S. 461.
Vogt, H., Die Epilepsie im Kindesalter. Berlin 1910.
Weichselbaum, Über das Verhalten der Epithelkörperchen bei Rachitis. Abteil. f. allg. Path. u. path. Anat. Wiener Naturforscherversamml. 1913.
Weigert, Der Kalkgehalt des Gehirnes und seine Bedeutung. Monatsschr. f. Kinderheilk. 5.
Weill und Harvier, Note sur réactious électriques dans la tetanie des nourrissons. Bull. de la soc. de pédiatr. de Paris 1909. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 8. S. 164.
Wernstedt, Über Pertussis (bzw. pertussisähnlichen) Husten und spasmophile Diathese. Ebenda. 9. 1910.
Wettendorfer, Ein Beitrag zur Ätiologie des juvenilen Totalstares. Wiener med. Wochenschr. 1897. S. 470 u. 527.
— Zwei weitere Fälle von juvenilem Totalstar bei Tetanie. Ebenda. 1897. S. 1657.
Wieland, Über Bronchotetanie. Monatsschr. f. Kinderheilk. 13. 1914. Orig.
Wickmann, Die Spasmophilie der Kinder. Handb. d. Neurol. 5. Spez. Neurol. 4.
Wilcox, The diagnosis of infant. tetany with etc. Amer. Journ. of diseases of childr. 1911.
Wolff, B., Spasmophile Krämpfe im ersten Quartal der Säuglingszeit. Arch. f. Kinderheilk. 66. 1918. S. 385.
Yanase, Über Epithelkörperchenbefunde bei galvanischer Übererregbarkeit der Kinder. Wiener klin. Wochenschr 1907 u. Jahrb. f. Kinderheilk. 67. 1908.
Ylppö, Die wahre Reaktion der Cerebrospinalflüssigkeit bei gesunden Kindern usw. Zeitschr. f. Kinderheilk. 17. 1918. S. 157.

Zappert, Rückenmarkuntersuchungen bei Tetanie. Monatsschr. f. Kinderheilk. 10. 1911. Orig.
Zetzsche, Über Spasmophilie. Inaug.-Diss. Erlangen 1912.
Zipperling, Über eine besondere Form motorischer Reizzustände bei Neugeborenen (sog. Stäupchen). Zeitschr. f. Kinderheilk. 5. 1912.
Zirm, Archiv für Augenheilkunde. 52. 1905. S. 183.
Zybell, Die Einwirkung alimentärer und pharmakodynamischer Faktoren auf den Verlauf der Spasmophilie. Jahrb. f. Kinderheilk. 78. 1913 u. Verhandl. d. 28. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1911. Karlsruhe.

Einleitung.

Die Monographie Escherichs „Die Tetanie der Kinder", die im Jahre 1909 erschien, schließt eine Epoche der Erforschung der funktionellen Kinderkrämpfe ab, die im Jahre 1890 mit den Veröffentlichungen Escherichs und Loos begonnen hatte. In diesem Zeitraum wurde durch die unermüdliche Arbeit von zahlreichen Forschern, wie Baginsky, Boral, Cassel, Escherich, Fischl, Ganghofner, Loos, Kassowitz, Kirchgässer, Soltmann, ferner Birk, Thiemich-Mann, v. Pirquet*), um nur einige zu nennen, das klinisch einheitliche Bild und der Krankheitsbegriff geschaffen, den wir heute als kindliche Tetanie (Escherich), bzw. Spasmophilie (Heubner), pathologische Spasmophilie (Thiemich), spasmophile Diathese (Finkelstein), spasmogene Diathese (v. Pfaundler) bezeichnen.

Dieser Krankheitszustand wird von Feer, ähnlich wie von Finkelstein, Thiemich u. a. folgendermaßen definiert: „Man bezeichnet somit am einfachsten als Spasmophilie einen krankhaften Zustand, der sich kennzeichnet durch galvanische und mechanische Übererregbarkeit der peripheren Nerven, und durch die Neigung zu gewissen klonischen und tonischen lokalen und allgemeinen Krämpfen." Zu den letzteren gehören Laryngospasmus, Carpopedalspasmen und ein Teil der kindlichen Eklampsieen.

Diese Epoche von 1890—1909 zerfällt in zwei voneinander deutlich geschiedene Abschnitte. Den Einschnitt bilden die grundlegenden, 1901 veröffentlichten Untersuchungen Thiemich-Manns über die galvanische Erregbarkeit und Übererregbarkeit des peripheren Nervensystems des Säuglings. Wenn ihre Befunde vielleicht auch in der Folge durch eine verderbliche Schematisierung überwertet worden sind, führten doch diese Untersuchungen, mehr oder weniger, erst die fast allgemeine Anerkennung der Zusammengehörigkeit des oben kurz definierten Krankheitsbildes herbei. Schon hier sei bemerkt, daß auch in dieser Vereinheitlichung vielleicht etwas zu schematisch verfahren worden ist.

Dem sei, wie es wolle, die eingangs erwähnte Monographie Escherichs bildet einen Schlußstein der klinischen Forschung über die, auf Übererregbarkeit beruhenden funktionellen Krämpfe des Kindesalters. Damit soll aber nicht gesagt sein, daß in den Jahren danach nicht dauernd

*) Ein guter Überblick über die Geschichte der Tetanie findet sich u. a. bei Escherich und Lederer.

und fruchtbringend an dem inneren Ausbau der Klinik weitergearbeitet worden ist; prinzipiell Neues ist aber kaum mehr hinzugekommen. Auf der einen Seite sind einzelne Symptome genauer beschrieben und auf ihre Bedeutung hin erörtert worden, auf der anderen Seite haben Symptome, die bisher nur kasuistisches Interesse hatten, große Bedeutung erlangt, so die Beteiligung des vegetativen Nervensystems. einschließlich trophischer Störungen.

Dem gegenüber ist der Streit der Meinungen über Ätiologie und Pathogenese des uns beschäftigenden Krankheitsbildes bis heute nicht zur Ruhe gekommen; nach wie vor stehen sich die verschiedensten Ansichten gegenüber. Auch hier bildet Escherichs Monographie freilich einen Markstein, insofern in dieser Arbeit in umfassender Weise zuerst die pathogenetische Bedeutung der Epithelkörperchenerkrankung erörtert worden ist. Escherich spricht sich darin fast uneingeschränkt für eine auf einer Insuffizienz der Epithelkörperchen beruhenden Genese der kindlichen Tetanie aus.

Die verschiedenen Theorien über die Kinderkrämpfe haben zahlreiche Untersuchungen veranlaßt, die wertvolles Tatsachenmaterial zutage gefördert haben. Diese Befunde haben nicht nur theoretisches Interesse, sondern sie haben auch für unser therapeutisches Handeln allmählich Bedeutung gewonnen.

Es erscheint daher der Versuch berechtigt, nach einer längeren Spanne Zeit wieder das Material zu sichten und zu sehen, inwieweit sich seit Escherichs Monographie unsere Kenntnisse über den Zustand der kindlichen Übererregbarkeit, bzw. über die auf dieser beruhenden Krampfzustände erweitert und vertieft haben. Selbstverständlich erscheint es unmöglich, die Monographie von Escherich als starre Grenze anzunehmen, es wird nötig sein, wiederholt auf weiter zurückliegende Arbeiten zurückzugreifen, die unter Umständen erneute Bedeutung gewonnen haben*).

Physiologische Spasmophilie.

Wir verstehen heute im allgemeinen unter Spasmophilie (Tetanie usw.)**) einen Krankheitszustand, den wir eingangs nach Feer kurz gekennzeichnet haben. Er zerfällt in zwei Teile. Die Grundlagen, gewissermaßen den eigentlichen Krankheitszustand, der als latente Spasmophilie bezeichnet wird, bilden die galvanische und mechanische Übererregbarkeit der peripheren Nerven, wie Facialisphänomen (Chvosteksches Symptom), Peronäusphänomen (Lustsches Phänomen), Erbsches Phänomen, Trousseausches Phänomen. Auf dieser bauen sich die Krankheitssymptome der manifesten Spasmophilie, wie spasmophile Eklampsie, Laryngospasmus, Carpopedalspasmen, Spasmen der glatten

*) Die Kenntnis des allgemeinen klinischen Krankheitsbildes der Spasmophilie (Tetanie) wird bei den folgenden Ausführungen vorausgesetzt.

**) Wegen der Nomenklatur muß auf die nachfolgenden Erörterungen hingewiesen werden. Ich schließe mich, wie noch ersichtlich sein wird, Escherich an und benenne die vorliegende Krankheit: Tetanie.

Muskulatur als „Steigerungen eines dauernd abnormen Zustandes" (Finkelstein) auf.

Für die Auffassung des gesamten Krankheitszustandes ist die Frage von Wichtigkeit, ob im frühen Kindesalter eine physiologische Neigung zu Krämpfen besteht, oder ob — mit Thiemich zu reden — alle funktionell bedingten Krämpfe auf einer pathologischen Spasmophilie beruhen.

Daß Krämpfe verschiedenster Art im Säuglingsalter auffallend häufig sind, wird wohl von keiner Seite bestritten; die Frage ist nur die, ob bei allen funktionellen Krämpfen ein für dieses Lebensalter eigentümlicher, durch die Zeichen einer latenten Tetanie wohl gekennzeichneter, pathologischer Zustand vorliegt, oder ob an sich dem frühen Kindesalter eine physiologische Spasmophilie eigentümlich ist (d. h. eine erhöhte Neigung zu Konvulsionen, die weder tetanischer noch epileptischer noch organischer Natur sind).

Die Lehre von der physiologischen Spasmophilie geht letzten Endes auf Soltmann zurück, der meines Wissens auch den Ausdruck Spasmophilie geschaffen hat. Soltmann folgerte auf Grund sehr geistreicher Versuche, daß die Krämpfe der Neugeborenen und jungen Säuglinge infolge mangelnder Entwickelung des Zentralnervensystems rein reflektorischer Natur sein müßten. Die zurückgebliebene Entwickelung des gesamten Nervensystems in dieser frühen Periode bedinge zunächst an sich die Seltenheit der kindlichen Krämpfe bis zum 3. Monat*).

Weiterhin macht nach Soltmann die Entwickelung des peripheren Nervensystems schneller Fortschritte als die Ausbildung der psychomotorischen Rindenzentren, deren Aufgabe die Hemmung der Reflexe und Regulation der Bewegungen sei. Hierdurch erklärt er die besonders große Neigung des Säuglings vom 4. Lebensmonat ab zu Krämpfen, „weil eben das Gehirn noch willenlos auch durch den Willen nicht reflexhemmend zu wirken imstande sei". Er bezeichnet dieses als erhöhte Reflexdisposition = Spasmophilie (vgl. Handbuch d. Kinderkrankh. von Gerhardt). Mögen die experimentellen Befunde Soltmanns auch durch Untersuchungen der neueren Zeit nicht durchwegs bestätigt sein (Literatur bei Thiemich), möge auch seine Auffassung der Gehirnfunktion nicht den Ergebnissen der jüngsten Forschung entsprechen, die Tatsache bleibt bestehen, daß das Neugeborene mit einem sehr wenig entwickelten Nervensystem zur Welt kommt, und daß dieses mit eine Ursache der relativen Seltenheit von Krämpfen in den ersten 8 Lebenswochen ist. Das beweist das ganze motorische Verhalten des jungen Säuglings. Dafür sprechen auch die Untersuchungen von Thiemich-Mann über die Werte der normalen elektrischen Erregbarkeiten des Säuglings, die sie bis zum 2. Lebensmonat besonders hoch fanden**), dafür sprechen

*) Lust spricht die Vermutung aus, daß die hohe Kalkkonzentration im Gehirn der Neugeborenen mit ein Grund der geringen Erregbarkeit derselben ist.

**) Escherich bemerkt freilich, daß die individualisierenden Untersuchungen von v. Pirquet und von Sperk diesen Befund nicht durchwegs bestätigt haben.

ferner die Untersuchungen Thiemichs über die Koordinationsfähigkeit beim Säugling*). Bei Menschen finden bekanntlich oft Mitbewegungen statt, so z. B. Dorsalflexion beim Faustschluß usw. Thiemich konnte nun nachweisen, daß diese koordinierten Bewegungen nicht vor dem 3. Lebensmonat zu beobachten sind, was Soltmanns Befunden über die Unfertigkeit des Nervensystems bei Neugeborenen entspricht.

Thiemich hat seinerzeit weit mehr Wert darauf gelegt, daß koordinierte, im Großhirn zu lokalisierende Bewegungen vom 3. Lebensmonat an zu finden sind, daß also der zweite Teil der Soltmannschen Lehre von der Reflexdisposition, bzw. von den Reflexkrämpfen des älteren Säuglings nicht völlig richtig sein kann. Soltmanns Lehre wurde, abgesehen von Thiemich auch von vielen anderen angesehenen Autoren nicht anerkannt (Fleischmann, Finkelstein u. a.). Abgesehen von Einwendungen, die auf Grund neuer Forschung über Gehirnhistologie und Gehirnfunktion erhoben wurden, wurde vor allem immer wieder auf die klinische Tatsache hingewiesen, daß gegen die Soltmannsche Lehre von der allgemeinen Reflexdisposition die Tatsache spreche, daß Krämpfe durchaus nicht bei allen Säuglingen, sondern nur bei einer gewissen Anzahl aufträten, und daß bei nicht disponierten Individuen solche selbst nicht durch die stärksten Reize auslösbar seien. Dieser Einwand, der an sich natürlich durchaus den Tatsachen entspricht, trifft aber meiner Ansicht nach nicht den Kern der Sache. Der Irrtum liegt darin, daß ohne weiteres Reflexkrämpfe, bzw. Disposition zu diesen, und physiologische Spasmophilie identifiziert werden, während die Reflexkrämpfe nur eine Bedingungsmöglichkeit der physiologischen Spasmophilie ausmachen. Nicht darum handelt es sich, ob die Soltmannsche Erklärung der physiologischen Spasmophilie zu Recht besteht, sondern ob es überhaupt im Säuglingsalter funktionelle, nicht spasmophil-tetanische Konvulsionen gibt.

Am entschiedensten scheint sich mir Thiemich gegen die Existenz einer physiologischen Spasmophilie auszusprechen, obgleich er ebenso wie alle anderen Autoren die Häufigkeit der Krämpfe bis zum 3. Lebensjahr anerkennt. Krämpfe, die weder spasmophil noch epileptisch noch organisch bedingt sind, sind nach seinen Ausführungen durch eine seröse Meningitis, durch hydrocephalische Veränderungen, oder auch durch toxische Einflüsse oder Stoffwechselveränderungen bedingt (z. B. terminale Krämpfe Thiemichs). Eine ähnliche Stellung nehmen Finkelstein und Stöltzner ein, während Ibrahim und Feer auch schon die Möglichkeit von Reflexkrämpfen offen zu lassen scheinen.

Die Häufigkeit von funktionellen Krämpfen im frühen Kindesalter, die nicht spasmophil-tetanischer Natur sind, betonen Birk, Heubner, Neumann, Potpetschnigg, Stolte und Wickmann.

*) Thiemich glaubt sich zu der Annahme berechtigt, daß die Soltmannsche Lehre auch ein häufiges Vorkommen von Krämpfen bei Neugeborenen fordere. Soltmann hat aber selbst in einem Artikel in der Eulenburgschen Realenzyklopädie die Seltenheit der Krämpfe bis zum 4. Monat betont und glaubt diese Tatsache durch seine Theorie erklären zu können.

Teils sehen aber diese Autoren dieselben auch als toxisch bedingt an (u. a. Heubner) — soweit sie nicht epileptischer Natur sind —, teils erkennen sie die unbekannte Natur dieser Konvulsionen an (Birk, Stolte), ohne aber ausdrücklich zu der Frage der physiologischen Spasmophilie Stellung zu nehmen. Potpetschnigg spricht sich dahin aus, daß die meisten Eklampsien mit Spasmophilie nichts zu tun haben. Birk erwähnt ausdrücklich, daß es Fieberkrämpfe gibt, die weder pathologisch-spasmophil noch epileptisch seien, und deren Deutung z. Z. unmöglich sei. Engel wie Berend berichten über Konvulsionen bei Säuglingen, bei denen sie die elektrische Erregbarkeit nicht gesteigert fanden. Es soll indessen nicht verschwiegen werden, daß es Gebhardt in der Göppertschen Klinik gelungen ist, in 4 Fällen bei Fieberkrämpfen älterer Kinder eine kurz dauernde Steigerung der elektrischen und auch der mechanischen Erregbarkeit nachzuweisen.

Es ist vielleicht hier auch der Platz, die Krämpfe bei Keuchhusten kurz zu erwähnen; auch über diese stehen sich die Ansichten völlig entgegengesetzt gegenüber. Während Finkelstein, Stöltzner und auch Feer in der pathologischen Spasmophilie die Vorbedingung der Keuchhustenkrämpfe sehen, lehnen Escherich, Ibrahim, Gött diese Auffassung ab.

Wernstedt glaubt einen innigen Zusammenhang zwischen elektrischer Übererregbarkeit, der Intensität des Hustens und der Häufigkeit der Krämpfe gefunden zu haben. Erlanger kam zu genau dem entgegengesetzten Resultat.

Gegenüber den Autoren, die ausdrücklich eine physiologische Spasmophilie ablehnen und jener 2. Gruppe, die von nicht spasmophil-tetanischen Konvulsionen spricht, ohne auf ihre Genese näher einzugehen, gibt es schließlich eine 3. Gruppe, die sich ausdrücklich für die Annahme einer physiologischen Spasmophilie erklärt.

Hier ist u. a. Gött zu nennen, nach dessen Ansicht die Soltmannsche Lehre durch die Erforschung der spasmophilen Diathese zu sehr in den Hintergrund gedrängt worden ist. Vor allem weist aber Escherich unter Hinweis auf die nicht tetanischen, funktionellen Eklampsien die Bezeichnung Spasmophilie für kindliche Tetanie ab. Er stellt sich im allgemeinen durchaus auf den Soltmannschen Standpunkt und sagt wörtlich (S. 74): „Es liegt also meines Erachtens kein Grund dagegen, wohl aber liegen verschiedene Gründe dafür vor, das Wort Spasmophilie seinem prägnanten Wortsinn und dem schon eingebürgerten Gebrauch gemäß zur Bezeichnung der in der ersten Lebenszeit vorhandenen Neigung zu Krampfzuständen beizubehalten. Die Spasmophilie ist der weitere, die Tetania infantum der engere Begriff.“

Ganz ähnlich denkt Hochsinger, mögen auch sonst seine Ansichten über die Tetanie durchaus von denen Escherichs abweichen. Er betont in einer ausführlichen und erschöpften Arbeit über die Krämpfe der Kinder ganz ausdrücklich die allgemeine Krampfneigung des Kindesalters. Auch er erkennt natürlich den oben erwähnten Einwand von Fleischmann und Thiemich an, nach dem zwar eine an sich große,

relativ aber doch geringe Anzahl von Säuglingen an Krämpfen erkrankt; er trägt ihm dadurch Rechnung, daß er die Wichtigkeit konstitutioneller und hereditärer Faktoren nachdrücklichst betont. Er weist entsprechend den obigen Ausführungen darauf hin, daß es Kinder gibt, die vom Säuglingsalter an bis zur Pubertät hin auf geringe Reize immer mit Krämpfen reagieren.

Schließlich haben sich u. a. Biedl, Peritz, Bauer und Stheeman neuerdings für die Anerkennung des Begriffes der physiologischen Spasmophilie ausgesprochen.

Wir sehen also, es steht in dieser Frage Meinung gegen Meinung, wobei die Ablehnung dieser Ansicht im allgemeinen wohl die landläufigere ist. Indessen ist dieses Vorherrschen der ablehnenden Anschauung sicherlich unberechtigt. Wenn Gött betont, daß im Kindesalter nicht nur funktionelle, sondern auch organische Krämpfe weit häufiger zu finden sind, als bei den entsprechenden Erkrankungen der Erwachsenen, so weist er meiner Meinung nach auf den springenden Punkt in der ganzen Diskussion hin. Denn das häufige Auftreten von Krämpfen, die durch organische oder auch toxische Ursachen bedingt sind (auch Fieberkrämpfe, terminale Krämpfe usw.) beweist doch zweifelsfrei, daß der Organismus des Kindes leichter auf Schädigung mit Krämpfen antwortet, als der des Erwachsenen — und dies ist doch nichts anderes, als eine physiologische Spasmophilie, d. h. eine in der Physis des Kindes begründete Krampfneigung. In dieser Auffassung kann man geradezu die oben erwähnten Ausführungen Heubners, Neumanns, Birks, Stoltes, Wickmanns u. a. über toxisch bedingte Krämpfe als einen Beweis für das Vorhandensein einer physiologischen Spasmophilie bezeichnen.

Es scheint unbegreiflich, daß die klinischen Tatsachen nicht allgemein zur Annahme einer allgemeinen Krampfbereitschaft im Säuglingsalter geführt haben. Jedem erfahrenen Kinderarzte und Kliniker sind doch Fälle bekannt, wo Kinder bei jeder fieberhaften Erkrankung ihren Krampfanfall bekommen, ohne je in der Zwischenzeit Zeichen einer latenten Tetanie aufzuweisen. Auch die oben schon erwähnten terminalen Krämpfe zeigen die hier behauptete Tatsache aufs deutlichste. Säuglinge reagieren ferner auf Stoffwechselstörungen und Austrocknungserscheinungen in solcher Häufigkeit mit Krämpfen, daß man sie nach Finkelstein bei gewissem Gastroenteritiden fast mit Sicherheit voraussagen kann. Man vergleiche damit ähnliche Erkrankung bei Erwachsenen. Auch hier gibt es bei ähnlichen Erkrankungen, z. B. Cholera, Hitzschlag, Krämpfe. Aber damit es bei diesen Erkrankungen zu solchen kommt, müssen die krankhaften Veränderungen viel schwererer Natur sein, als beim jungen Kinde. Auch hier wird je nach individueller und konstitutioneller Veranlagung ein Mensch leichter Krämpfe bekommen als der andere. Dies gilt in erhöhtem Maße beim Kinde und entkräftet den Einwand von Thiemich u. a., daß nur ein relativ kleiner Teil der Säuglinge Krämpfe bekommt.

Wenn auch eine allgemeine Altersdisposition zu Krämpfen im Säuglingsalter besteht, so schwankt ihre Stärke doch auf Grund der individuellen Disposition, die durch Konstitution und Heredität bedingt ist (Hochsinger u. a.). Indem wir allen diesen Tatsachen Rechnung tragen, müssen wir sagen, die Schranke, die den Säugling vor Krämpfen schützt, ist bei gleicher konstitutioneller Anlage niedriger als beim Erwachsenen, d. h. seine Reizschwelle ist niedriger.

In diesem Zusammenhang sei auch auf eine andere allgemein-biologische Tatsache des Säuglingsalters hingewiesen, auf die auch Peritz u. a. aufmerksam macht. Die Psyche des Kindes zeigt Hemmungslosigkeit und Impulsivität. Es ist ja bekannt, wie seltsame Ideenverbindungen ein Kind hat, und wie leicht es auf äußere Einwirkungen mit stärksten psychischen Erregungen antwortet, z. B. Weinen und Lachen. Auch dies beweist, daß das Zentralnervensystem des Kindes schneller und leichter auf Reize reagiert, als das des Erwachsenen.

An der klinischen Tatsache, daß junge Kinder mehr zu Krämpfen neigen als Erwachsene, ist also meines Erachtens nicht zu zweifeln, und es ist nur die Frage, ob uns für diese physiologische Spasmophilie auch physiologische und anatomische Gründe gegeben sind.

In der Tat scheinen mir nun die verschiedensten Tatsachen eine gesteigerte Erregbarkeit im Kindesalter zu erklären. —

Von allgemeinen biologischen Gesichtspunkten aus ist hier vor allem auf die gewaltige Arbeitsleistung hinzuweisen, die das kindliche Zentralnervensystem in den ersten 2 Lebensjahren zu leisten hat (Hochsinger, Escherich, Peritz, Gött u. a.). Der Wissensschatz, den ein Kind sich in dieser Zeit aneignet, ist gewaltig. Man denke nur allein an die Erlernung der Sprache, Einprägung von uns selbstverständlichen Vorstellungen usw. Man kann nun dagegen einwenden, daß das, was den Erwachsenen am meisten anstrengt, die angespannte Aufmerksamkeit dem Kinde abgeht. Trotzdem sind zur Erlernung dessen, was sich ein Kind in den ersten Lebensjahren an Wissen aneignet, eine Fülle von Reizen nötig, die das kindliche Gehirn verarbeiten muß.

Obwohl wir über die feineren Gehirnvorgänge sehr wenig wissen, erscheint doch auch für das Gehirn die Annahme berechtigt, daß das ungeübte Organ durch jede neuartige Arbeitsleistung stärker in Anspruch genommen wird als das geübte, was ja für andere Organe z. B. Muskulatur eine allbekannte Tatsache ist. Auch beim Erwachsenen läßt sich dieser Vorgang bei Beschäftigung mit neuen Stoffen nachweisen.

Mit dieser funktionellen Inanspruchnahme geht ein rasches Gehirnwachstum Hand in Hand. Man muß Hochsinger durchaus recht geben, wenn er sagt: „So wie bei allen rasch wachsenden Geweben des Kindes muß auch beim Gehirn während seiner stürmischesten Entwicklungsperiode eine besondere Vulnerabilität angenommen werden."

Dabei liegt durchaus nicht nur ein schnelles, proportioniertes Größenwachstum vor, sondern das Gehirn erleidet während dieser Zeit anatomische und chemische Veränderungen einschneidenster Art. Die

Gehirnhistologie und -physiologie hat seit Soltmanns denkwürdigen Untersuchungen gewaltige Fortschritte gemacht, und es ist hier nicht der Ort, die Richtigkeit der einzelnen Tatsachen zu erörtern. Eines steht aber fest, daß sich erst im Laufe der ersten 2 Lebensjahre die Myelinisation des kindlichen Gehirnes vollzieht (Jastrowitz, Soltmann, Hochsinger, Peritz u. a.)*), und zwar kommt nach den Ausführungen von Peritz die Myelinisation erst nach dem 3. Lebensmonat in rascheren Fluß: das ist also der Zeitpunkt, von dem an ungefähr nach Thiemichs Versuchen auch synergetische Bewegungen ausgeführt werden. Welche Aufgabe den Markscheiden obliegt, müssen wir hier offen lassen — Peritz hat in seiner Arbeit über die Nervenkrankheiten des Kindes hierüber sehr interessante Hypothesen aufgestellt —, sicher ist aber, daß die Markscheiden für den normalen Ablauf der Gehirn- und Nervenfunktion von größter Bedeutung sind. Es ist übrigens sehr wohl möglich, wie Peritz vermutet, daß das Myelin u. a. mit dem Schutze der Nervenfasern vor starken osmotischen Schwankungen und vor Änderungen der Ionenkonzentrationen zu tun hat.

Dieser Umstand erscheint deshalb wichtig, weil auch im Chemismus des kindlichen Gehirns physiologischerweise starke Veränderungen und Verschiebungen in der Ionenkonzentration vor sich gehen. Es kommt — am stärksten in den ersten 4 Lebensmonaten — zu einer Kalkverarmung im Gehirn (Quest, M. Cohn) entsprechend der Abnahme des Gesamtorganismus an Kalk (Lust, Friedleben, Schwalbe, Schabad, vgl. aber Orglers Einwände). Es ist nicht anzunehmen, daß die Kalkverarmung des wachsenden Gehirns nur auf die stärkere Zunahme der relativ kalkarmen weißen Substanz beruht (Toyonaga), da ja auch der Gesamtkörper an Kalk verarmt. Daß es sich nicht nur um eine solche relative Kalkverarmung handelt, sondern daß auch zugleich feinere Veränderungen im Chemismus des Gehirns vor sich gehen, dafür sprechen auch die Verschiebungen in der Phosphorverteilung. Bei Abnahme des Gesamtphosphors kommt es zu einer Zunahme des Extraktivphosphors. Auch der Wassergehalt des Gehirns, der zweifellos mit der Ionenkonzentration im Zusammenhang steht und nicht auf eine einfache Durchtränkung der Gehirnmasse, sondern auf feinste Imbibition beruht, nimmt allmählich ab (Quest, M. Cohn)*).

Quests Zahlen für den Kalkgehalt und Cohns für den Wassergehalt sind folgende:

	Kalkgehalt:
Foetus im 7. Monat	0,168 Proz.
„ „ 8. „	0,164 „
Kind 1 Tag alt	0,107 „
„ 4 Monate alt	0,072 „
„ 16 „ „	0,074 „
„ $2^1/_2$ Jahre „	0,067 „
„ 8 „ „	0,0506 „

*) Lit. bei Peritz.

	Wassergehalt:
Foetus	91 Proz.
Neugeborenes	89 „
Kind Ende des 1. Lebensjahres	82 „
„ 7 Jahre	80 „
Erwachsener	77,5 „

Wir haben also auf der einen Seite die unbestreitbare klinische Tatsache, daß im Säuglings- und frühen Kindesalter Konvulsionen relativ häufig sind, ohne daß sich stets die Zeichen einer gesteigerten mechanischen oder galvanischen Erregbarkeit nachweisen lassen, auf der anderen Seite finden wir biologische und physiologische Tatsachen, die uns eine erhöhte Reizbarkeit des kindlichen Zentralnervensystems zur Genüge erklären. Als solche haben wir genannt:

Schnelles Gehirnwachstum bei besonders großer Inanspruchnahme des Gehirns,
tiefgreifende Veränderungen in dem feineren histologischen Aufbau (Myelinisation),*)
Verschiebungen im Chemismus und der Ionenkonzentration.

Meiner Ansicht nach genügen die angeführten Tatsachen durchaus, um den Begriff einer physiologischen Spasmophilie anzuerkennen. Dabei soll nochmals betont werden, daß darunter nichts anderes verstanden wird, als eine dem frühkindlichen Organismus eigentümliche Eigenschaft, auf Störungen geringfügiger Art mit Krämpfen zu antworten**).

Vielleicht kann unsere Auffassung am besten durch die Formel von Gottstein — Martius — Strümpell ausgedrückt werden, die besagt: $K = \frac{S}{W}$; hierbei bedeutet K Krankheit, S Schädlichkeit, W Widerstand. Der Faktor W ist im Nervensystem des jungen Säuglings an sich geringer als später, er unterliegt aber ferner noch der individuellen Konstitution, und dies erklärt, daß nur bei einer gewissen Anzahl von Säuglingen und nur auf gewisse Reize hin Krämpfe auftreten***).

Beim Säugling ist also die Widerstandsfähigkeit des Nervensystems

*) In diesem Zusammenhang sei auch schon hier auf die interessanten, theoretischen Erwägungen von Peritz über die Beziehungen von Ionenkorrelation, Lipoiden und Ödembildung im Gehirn hingewiesen, die weiter unten noch besprochen werden werden.

**) Hochsinger bezeichnet diese Krämpfe, die infolge physiologischer Spasmophilie meist sekundär zu anderen Krankheiten hinzutreten, als Konvulsionen im Gegensatz zu den Krämpfen, die er als „echte Eklampsie" ansieht und die sich mit unserem Begriff der tetanischen Krämpfe decken. Als Unterschied bezeichnet er, daß die Konvulsionen fast stets auf die Extremitäten beschränkt bleiben, während bei „den echten Eklampsien" laryngospastische Erscheinungen fast nie fehlen sollen.

***) Eine eingehende Vertiefung in diese Fragen ist an dieser Stelle unmöglich. Dies würde uns zu weit von unserer Spezialfrage ab- und zu den allgemeinen Fragen der Konstitution und Diathesen hinführen. Es muß deshalb diesbezüglich auf die ausführlichen Darstellungen (Martius, Bauer, v. Pfaundler u. a.) hingewiesen werden.

herabgesetzt oder, wie Martius sich ausdrückt, das Nervensystem des Säuglings hat eine Partialkonstitution, die eine relativ geringe Widerstandsfähigkeit aufweist. Die Gottstein-Martius-Strümpellsche Formel hat natürlich allgemeine Gültigkeit, und muß sich ebenso, wie sie sich den Krämpfen, die auf Grund der allgemeinen Krampfdisposition des Säuglings entstehen, zugrunde legen läßt, auch auf den Zustand der pathologisch gesteigerten Erregbarkeit des Kindes (Tetanie (pathologische Spasmophilie) usw.) anwenden lassen.

Betrachten wir zunächst den Quotienten der obengenannten Formel, so setzt sich, entsprechend der Komplexität der Krankheitsbedingungen der Zähler S wohl stets aus einer größeren Anzahl von Faktoren zusammen. Strümpell unterscheidet unter diesen vor allem „wesentliche und begleitende Schädlichkeiten, also: $S = Sw + Sb$.

Auch der Nenner W setzt sich nach diesem Autor aus mindestens 2 Faktoren zusammen, der angeborenen und erworbenen Widerstandsfähigkeit, also: $W = Wa + We$, demnach:

$$K = \frac{Sw + Sb}{Wa + We}.$$

Die Einführung des Begriffes der erworbenen Widerstandskraft, bzw. der erworbenen Widerstandsunfähigkeit ist von größter Bedeutung. Er besagt nicht mehr und nicht weniger, als daß der Nenner W der Formel von exogenen Einflüssen abhängig ist, d. h. auch selbst wieder durch „Schädlichkeiten“ verändert wird. Aber auch ohne Berücksichtigung dieser Tatsache ist die Widerstandskraft eines Organismus ein sehr komplexer Begriff; die Widerstandskraft ist umgekehrt proportional der Disposition, die sich wiederum (entspeechend Wa und We) aus angeborener und erworbener Konstitution (Kondition-Tandler) zusammensetzt (vgl. Bauer).

Die Gesamtkonstitution — und damit auch die gesamte Widerstandskraft des Körpers — beruht auf den Partialkonstitutionen der einzelnen Gewebe oder Organe (Martius). Die Partialkonstitution eines Organes oder Gewebes wird aber nicht allein durch ihre eigene angeborene oder erworbene Beschaffenheit bedingt, sondern zu einem recht beträchtlichen Teil durch die Partialkonstitution des, in gewissem Sinne, allen Organen übergeordneten neuroglandulären Systems. Mit anderen Worten: Für die Partialkonstitution des einzelnen Organe ist die polyglanduläre Formel von größter Bedeutung (R. Stern, Bauer).

Diese kurzen Überlegungen allgemeiner Natur war auch notwendig, um vom Standpunkt der allgemeinen Pathologie zu den Ausführungen von Schloß, der leider ein Opfer des Krieges geworden ist, Stellung zu nehmen, die dieser in seiner letzten Veröffentlichung über die Rachitis gemacht hat (Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilhunde, Band 15).

Wenn ich die Ausführungen von Schloß recht verstehe, betrachtet er die Rachitis als eine allgemeine Ernährungs- bzw. Entwicklungs-

störung des Kindesalters, die sich insbesondere im Knochenwachstum dokumentiert*).

Schloß vertritt den Standpunkt, daß pathogenetisch die verschiedensten Störungen, deren Sitz peripher oder zentral gelegen sein kann, den regulären Ablauf des Knochenwachstums stören und damit „eine vulgäre Rachitis" bedingen können. Das Knochenwachstum beruhe auf einer Kette von Funktionen und der Ausfall eines Gliedes ziehe den Ausfall oder die Dysfunktion von anderen nach sich, ohne daß deshalb eine bestimmte Störung als einzige Ursache der Rachitis anzusprechen sei.

Ebenso ist auch Schloß der Meinung, daß die Ätiologie der Rachitis nicht einheitlich sei. Mannigfache störende Umstände (ätiologische Momente) können zu denselben Störungen (pathogenetische Veränderungen) führen. Schloß zieht aus seiner Anschauung die logische Folgerung, „daß er auch das Schema, wie es Martius letzthin als Grundschema der gesamten Pathologie hingestellt hat und v. Pfaundler für die Rachitis formuliert hat (die Rachitis ist das Produkt aus latenter Disposition und manifestierenden Schäden), in seiner Allgemeingültigkeit nicht anerkennt."

Wir müssen uns hier deshalb mit diesen Ausführungen, soweit sie allgemein-pathologischer Natur sind, beschäftigen, weil die Tetanie in engster Beziehung zur Rachitis steht.

Ich habe seinerzeit gesagt:

„Rachitis, Osteomalacie und Spasmophilie sind eng verwandte Allgemeinerkrankungen des Körpers. Bei allen finden sich Allgemeinsymptome, bei allen besteht eine Störung des Salzstoffwechsels, an der, besonders bei Rachitis und Osteomalacie, der Kalkstoffwechsel in erster Linie beteiligt ist.

Bei Rachitis und Osteomalacie besteht, entweder allein als Folge der Kalkstoffwechselstörung oder zum Teil ihr koordiniert, eine spezifische Knochenbildungserkrankung. Auch andere Organe werden bei den genannten Erkrankungen durch die Kalkstoffwechselstörung betroffen.

Als pathogenetisch einheitliche Ursache aller drei Erkrankungen ist eine Gleichgewichtsstörung in der Funktion der endokrinen Drüsen anzusehen, die den Salzstoffwechsel beherrschen.

Bei der Rachitis ist die Annahme begründet, daß eine Funktionsstörung der Thymus, bei der Osteomalacie eine solche der Geschlechtsdrüsen besonders im Vordergrund steht.

Bei der Spasmophilie tritt zu dieser Störung noch die Dysfunktion

---

*) Schloß scheint das Wesen der Rachitis in einer Knochenerkrankung zu sehen, während alle anderen Erscheinungen nur sekundärer Natur sind. Meiner Anschauung nach, die ich auch schon früher ausgesprochen habe, sind alle Krankheitserscheinungen der Rachitis koordiniert, wenn uns auch die Skeletterkrankung am meisten ins Auge fällt, und haben dieselbe pathogenetische Ursache bzw. Ursachen. Indessen erscheint eine weitere Diskussion über diese Frage an dieser Stelle nicht unbedingt geboten.

einer anderen Drüse hinzu, sei es, daß eine Hemmung wegfällt, sei es, daß eine besondere Verstärkung der schon bestehenden Störung erfolgt.

Welche Drüse dies ist, wissen wir nicht, möglicherweise die Nebenschilddrüsen.

Diese Funktionsstörungen endokriner Drüsen können durch die verschiedensten Ursachen ausgelöst werden, die entweder allein oder wohl meist vereint schädigend einwirken. Solche sind: Angeborene Disposition, Vererbung, Domestikation, respiratorische Noxen (Winter), konsumierende Krankheiten, z. B. Syphilis, Infektionen, Lebensschwäche, Ernährungsstörungen.“

Es ist demnach klar, daß für meine Auffassung über das Wesen der Tetanie*) die Berechtigung oder Nichtberechtigung der Schloßschen Theorie von Bedeutung ist.

Wie die angeführten Sätze beweisen, decken sich meine und Schloß' Ansichten über die Vielfältigkeit der ätiologischen Bedingungen — so möchte ich heute aus erkenntnistheoretischen Gründen lieber statt „auslösende Ursachen“ sagen, um den verwirrenden Ausdruck: Ursache ganz zu vermeiden — im Prinzip durchaus**).

Dagegen kann ich Schloß nicht recht geben, wenn er die verschiedenartigsten pathogenetischen Faktoren zwar nicht als gleichwertig, aber als gleichberechtigt im Funktionsablauf des Knochenwachstums ansieht.

Ich habe mich in der oben erwähnten Arbeit bemüht zu beweisen, daß das doch recht einheitliche Krankheitsbild der Rachitis — das muß ich Schloß gegenüber betonen — eine einheitliche Erklärung fordert. Ich habe dies, wie auch andere Autoren***), in einer Gleichgewichtsstörung des neuroglandulären Systems gesehen. Daran muß ich heute noch festhalten. Schloß begeht nach meiner Ansicht den Irrtum, daß er Faktoren als gleichberechtigt ansieht, für die dieses unmöglich zutreffen kann.

Das Knochenwachstum unterliegt einem feinen Regulationsmechanismus, und eine Störung desselben ist für jede Störung des Knochenwachstums erforderlich. Man kann dies mit Martius als Ursache oder auch im Sinne von Hansemann als obligate Bedingung bezeichnen. Alle anderen, von Schloß angeführten pathogenetischen Veränderungen bedeuten nur Hilfsmomente oder direkte Folgen der neuroglandulären

*) Daß es, wie ich zugeben muß, einzelne Fälle von Tetanie, ohne klinische Rachitis gibt, ändert an den Grundzügen meiner Ansicht nichts, wie weiter unten ausgeführt wird.

**) Es handelt sich hier um die Anerkennung der Mannigfaltigkeit der ätiologischen Momente. Was Schloß über ihre Wertigkeit und ihre Beziehung zu den pathogenetischen Veränderungen sagt, ist — mag es nun richtig oder falsch sein — für diese Feststellung gleichgültig.

***) Hier ist vor allem Bauer zu nennen, ferner Biedl, Cristofoletti, Curschmann, Marinesco-Parhon-Minea. Die Ausführungen dieser Autoren, abgesehen vielleicht von denen Bauers, beziehen sich aber, soweit mir bekannt ist, mehr oder weniger auf die Osteomalacie, was ich Bauer gegenüber betonen möchte.

Störung. Wenn Schloß dieselben mit den ätiologischen Faktoren nicht auf eine Stufe stellen will, sondern auch hier Bedingung und Folge unterscheidet, hat er gewiß recht; das ändert aber nichts an der Tatsache, daß die Störung der endokrinen Drüsen bei der Entstehung der malacischen Erkrankungen einen übergeordneten Faktor bildet.

Meine Anschauung über die einheitliche Genese der malacischen Erkrankungen läßt sich, wie ich glaube, auch durch die Formel von Gottstein-Martius-Strümpell ausdrücken, wenn auch eine derartige mathematische Formel in der Erscheinungen Flucht nur stets einen Notbehelf bedeuten wird:

$$K = \frac{Sw + Sb}{Wa \pm We}.$$

Die Schädlichkeiten, die die Rachitis bedingen, können — darin glaube ich mit Schloß übereinzustimmen — mannigfaltige sein, die zum Teil direkt am Organismus angreifen, teilweise erst Stoffwechselstörungen hervorrufen, die ihrerseits den Mineralstoffwechsel schädigen. Unter diese Schädlichkeiten fallen aber nicht Störungen der inneren Sekretion, vielmehr gehören diese Störungen des endokrinen Systems entsprechend den obigen Ausführungen unter die konstitutionell, bzw. konditionell bedingte Widerstandskraft des Organismus, kommen also in dem Nenner W zum Ausdruck. Ohne herabgesetzte Widerstandskraft kann es keine Rachitis geben, da der einzige hypothetisch denkbare Fall, wo W unverändert ist — kalkarme Nahrung —, zur Osteoporose führt. Diese Auffassung trägt allen Möglichkeiten Rechnung. Je nach der Stärke der Widerstandskraft werden geringe (unter Umständen physiologische) oder starke Schädlichkeiten notwendig sein, um zur Rachitis zu führen.

Die infantile Tetanie.

Wir haben also bisher festgestellt:

1. daß es im Kindesalter eine „physiologische Spasmophilie (eine dem Kindesalter eigentümliche Krampfneigung) gibt,

2. daß die Schloßsche Anschauung, wonach die Rachitis und dementsprechend die ihr nahestehenden Erkrankungen keine einheitliche Genese haben, nicht zu Recht besteht.

Wesensgleichheit aller Tetanieformen. Wenn wir uns nun zu einer Betrachtung der kindlichen Tetanie wenden, drängt sich zunächst die Frage auf, ob es sich bei der Tetanie des Kindes und bei den verschiedenen Tetanieformen des Erwachsenen um dieselbe Erkrankung handelt. Die Ansicht von der Wesensgleichheit aller Tetanieformen stammt, soweit ich feststellen konnte, von Escherich und von dessen Schüler Loos (1890). Diesen pflichtete zunächst Ganghofner bei, während sich Henoch, Heubner, Soltmann vorerst dagegen aussprachen. Von anderen Autoren, die die Einheitlichkeit der Erkrankungsformen anerkannten, seien Pineles, Erdheim, Chvostek, Biedl, Bauer, Curschmann, Pfeiffer-Mayer, Phleps, Gött,

Kehrer, Stheeman genannt, während sich u. a., mehr oder weniger deutlich, Czerny, Kassowitz, Hochsinger, Thiemich*), Stöltzner und Thorspecken dagegen ausgesprochen haben. Auerbach sieht den Zusammenhang für nicht erwiesen an.

Welche Beweise sprechen nun für, welche gegen die Annahme, daß die Tetanie (pathologische Spasmophilie) der Kinder und die der Erwachsenen ein und dasselbe ist? Wir wollen hierbei zunächst nur vom klinischen Gesichtspunkt uns leiten lassen und alle Erfahrungen des Tierexperiments und der Stoffwechseluntersuchungen usw. außer acht lassen, um nicht in den Fehler zu verfallen, zum Teil das, was bewiesen werden soll, als Beweis anzuführen.

Ich glaube aber, daß Schloß durchaus recht hat, wenn er eine höhere Würdigung der klinischen Beobachtung fordert.

Vor allem hat Pineles (auch Phleps) sehr ausführlich vom klinischen Gesichtspunkt aus zu der uns beschäftigenden Frage Stellung genommen**). Für die Gleichheit aller tetanischen Erkrankungen sprechen nach Pineles folgende Tatsachen***). Sowohl beim Erwachsenen wie beim Kinde findet sich bei der Tetanie fast stets eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit, häufig zeigt auch der Erwachsene nicht nur eine Erniedrigung der elektrischen Schließungswerte, sondern auch vor allem eine besonders starke Erniedrigung der Werte für die Öffnungszuckungen, so daß auch bei ihnen $AnOeZ < AnSZ$ wird. Die Bedeutung des Facialisphänomens ist zu umstritten, als daß sein Vorkommen oder Fehlen nach der allgemeinen Anschauung beweiskräftig wäre.

Dagegen ist die wenig bekannte Tatsache wichtig, daß auch Laryngospasmus bei der Tetanie der Erwachsenen zu beobachten ist. Gerade das Fehlen dieses Symptoms wird häufig gegen die Einheitlichkeit der Tetanie des Kindes und des Erwachsenen ins Feld geführt. Pineles selbst hat relativ häufig Stimmritzenkrämpfe bei Erwachsenen beobachtet, und zwar sowohl bei postoperativer, wie bei idiopathischer Tetanie. Ferner ist Laryngospasmus****) bei Erwachsenen beschrieben worden von H. Curschmann, Dienst, Epstein, v. Eiselsberg, Falta-Kahn, v. Frankl-Hochwart, J. Hoffmann, v. Jacksch, Loos, Neusser, Phleps, Schönborn und v. Wagner (Lit. bei Biedl, v. Frankl-Hochwart, Pineles). Pineles gibt sogar aus-

---

*) Ob Thiemich seine frühere ablehnende Haltung aufrecht erhält, erscheint mir nach seinen Ausführungen in der 2. Auflage des Handbuchs von Pfaundler-Schloßmann fraglich.

**) Pineles zieht freilich auch die experimentelle Tetanie in den Kreis seiner Betrachtung.

***) Im allgemeinen folge ich den Ausführungen von Pineles.

****) Escherich betont, wie mir scheint, mit Recht, daß es nicht zufällig ist, wenn in dem Alter der Sprachentwicklung die Krampfneigung der Kehlkopfmuskulatur besonders groß ist. Gerade die am meisten beanspruchten Gehirnzentren, die überdies in schnellster Entwicklung sind, werden am leichtesten gestört. Übrigens ist auch bei jungen Hunden nach der Parathyreoidektomie die Bevorzugung der Atemmuskulatur auffällig (Biedl).

drücklich an, er habe bei fast jedem Erwachsenen Laryngospasmus feststellen können, seitdem er seine Aufmerksamkeit hierauf gerichtet habe.

Ganz ähnlich liegt es mit den klonischen Krämpfen; auch diese, die als etwas durchaus Gewöhnliches zum Verlauf der kindlichen Tetanie gehören, sind ein seltenes, aber durchaus nicht fehlendes Symptom bei der Tetanie der Erwachsenen. Man muß dabei berücksichtigen, daß sie, besonders in der älteren Literatur, als epileptiforme Krämpfe oder gar als Epilepsie bezeichnet werden. (Falta-Kahn, v. Frankl-Hochwart, Pineles, Phleps.)

Die tonischen Krämpfe, die der Krankheit ihren Namen gegeben haben, finden sich bekanntlich sowohl bei Kindern wie bei Erwachsenen, sie sind aber gerade umgekehrt, wie die bisher besprochenen Symptome, im Kindesalter selten; dies gilt besonders für den jungen Säugling. Je älter das Kind, desto häufiger Carpopedalspasmen; weiter treten dieselben beim jungen Kinde fast nur in der vorübergehenden Form auf, während beim älteren Kinde schon, ebenso wie beim Erwachsenen, die persistierende Form zur Beobachtung kommt (Escherich, Pineles u. a.). Dementsprechend scheint mir auch das Trousseausche Phänomen beim Erwachsenen häufiger als beim Kinde auslösbar zu sein.

Über das Vorkommen der bei Erwachsenen sehr häufigen, sensiblen Störungen (Parästhesien, Hoffmannsches Phänomen) läßt sich natürlich beim kleinen Kinde, das noch nicht sprechen kann, schwer ein Urteil fällen. Doch scheinen, wie Escherich mit Recht betont, die kurzdauernden tonischen Krämpfe schmerzhaft zu sein. Bei älteren Kindern sind jedenfalls typische Parästhesien beobachtet worden (Kalischer, Herbst).

Die Beteiligung der glatten Muskulatur, also des vegetativen Nervensystems, findet sich, wie neuere Beobachtungen lehren, sowohl beim Kinde wie beim Erwachsenen (Escherich, Falta-Kahn, Finkelstein, Hagenbach-Burckhardt, Ibrahim, Koeppe, Peritz, Thiemich u. a.). Dasselbe gilt von den trophischen Störungen (Biedl, Erdheim, Hesse u. Phleps, Falta-Kahn, Fischl, Peters, Pineles, Quilitz u. a.)*). Schließlich sei noch erwähnt, daß für die Tetanie der Erwachsenen ähnliche auslösende Bedingungen in Frage kommen, wie für die der Kinder (Einfluß der Jahreszeit, sogenannte respiratorische Noxe, cf. Bevorzugung von Schneidern und Schustern).

Diese kurze vergleichende Zusammenstellung der klinischen Symptome bei der Tetanie der Erwachsenen und der Kinder beweist, daß das Krankheitsbild im Prinzip dasselbe ist: nicht die Art der Symptome, sondern nur ihre Häufigkeit unterscheiden die verschiedenen Tetanieformen — wie man vielleicht sagen kann — voneinander; und zwar überwiegen im frühen Kindesalter die cerebral bedingten

*) Eine ausführliche Darstellung mit genauem Literaturnachweis erfolgt im klinischen Teil.

Symptome (Eklampsie, Laryngospasmus) gegenüber den peripher bedingten (tonische Krämpfe, vegetativ-trophische Störungen), die das Krankheitsbild beim Erwachsenen beherrschen. Auf einen Einwand, den u. a. Stöltzner und Jörgensen erheben, müssen wir an dieser Stelle schon kurz eingehen. Unter Hinweis auf Fuhr, v. Frankl-Hochwart, Munk, Mac Callum, Breisacher heben sie hervor, daß beim Erwachsenen eine lakto-vegetabile Diät auf die Tetanie günstig wirkt, während beim Kinde gerade die Milchentziehung eine wichtige therapeutische Regel sei.

Nun liegen meiner Ansicht nach die Dinge etwas anders, wobei ich unter Berücksichtigung der eben genannten Kost der Erwachsenen nur den angeblichen Gegensatz zu der Diät in Erwägung ziehe, die bei Kindern günstig wirken soll.

Auch dem älteren Kinde geben wir wie dem Erwachsenen bei der Tetanie gern Gemüse. Ferner wirkt nicht die Milch an sich auf den tetanischen Säugling schädlich, sondern nur artfremde Milch. Hierin unterscheidet sich aber der Säugling auch sonst vom Erwachsenen. Überdies ist, wie wir sehen werden, die Frage des ungünstigen Einflusses der Kuhmilch bei der Tetanie durchaus noch nicht geklärt (Zybell, Lust).

Dies beweist, daß in dem verschiedenen Einfluß der Nahrung, sofern er überhaupt besteht, kein zwingender Unterschied zwischen der Tetanie des Kindes und der des Erwachsenen zu sehen ist. Escherich betont mit Recht, daß das Krankheitsbild der Tetanie „in bezug auf Eigenart und Charakteristik der Symptome von wenigen erreicht wird".

Die Einwände der Gegner der einheitlichen Auffassung stützen sich auch zum Teil auf ätiologische Auffassungen, die wir füglich bis zur Besprechung der Pathogenese vernachlässigen können.

Für jetzt genügt uns die Feststellung, daß die Tetanie des Säuglings, des älteren Kindes und des Erwachsenen vom klinischen Standpunkt aus als eine Krankheitseinheit zu betrachten sind, die allerdings durch Eigenart des Verlaufes, Prävalenz einzelner Symptome, Art der auslösenden Momente in einer Anzahl von Gruppen zerfällt.

Auf Grund dieser Auffassung können wir nunmehr viel unbefangener an die Betrachtung des klinischen Krankheitsbildes herantreten, das sich — grob schematisch — aus latenter und manifester Tetanie zusammensetzt.

Klinik.

Unter latenter Tetanie verstehen wir den eigentlichen Krankheitszustand, die krankhaft gesteigerte Krampfbereitschaft. Dieser wird durch eine allgemeine pathologische Übererregbarkeit des gesamten motorischen, sensiblen und vegetativen Nervensystems gekennzeichnet, als dessen wichtigste Symptome elektrische und mechanische Übererregbarkeit der peripheren Nerven angesehen werden.

Diese krankhafte Übererregbarkeit des gesamten Nervensystems

bildet die Grundlage für die Erscheinungen mannigfacher Art, die das Krankheitsbild der manifesten Tetanie ausmachen. Es wird beherrscht durch das Auftreten tonischer und klonischer Krämpfe einschließlich des Stimmritzenkrampfes, zeigt aber, wie wir sehen werden, noch manche andere Symptome.

Elektrische Übererregbarkeit. Wenn wir die Lehrbücher der Kinderheilkunde durchsehen, so stoßen wir im allgemeinen auf die Angabe, daß das Auftreten einer *KOeZ* < 5,0 *MA* beweisend und pathognomonisch für das Vorhandensein einer kindlichen Tetanie ist (Thiemich im Handbuch von Pfaundler-Schloßmann, 1. Aufl., Ibrahim im Feerschen Lehrbuch, Finkelstein). So hat sich, vielleicht ganz gegen den Willen des Begründers dieser Lehre, diese Angabe zu einem unumstößlichen Dogma entwickelt. Die Grundlagen hierzu bilden die sehr genauen Untersuchungen von Mann und Thiemich, die diese im Anschluß an Untersuchungen von Escherich und seiner Schule, von Burckhardt, Kalischer, Ganghofner und Hauser in ausgedehntem Maße vorgenommen und im Jahre 1901 veröffentlicht haben.

Trotzdem sie als bekannt vorausgesetzt werden müssen, sollen sie doch hier ihrer grundlegenden Wichtigkeit wegen noch einmal referiert werden.

Thiemich-Mann haben zum ersten Male für alle Erregungsqualitäten Normalwerte festgestellt und diese mit krankhaft veränderten Werten in Vergleich gebracht. Nach Mann sind die Mittelwerte für die galvanische Erregbarkeit am N. medianus die folgenden:

	MSZ	*ASZ*	*AOeZ*	*KOeZ*
Kinder unter 8 Wochen:	2,61	2,92	5,12	9,28 MA.
Kinder von 8 Wochen bis 30 Monaten:	1,41	2,24	3,63	8,22 „

Die Grenzwerte liegen für die *KSZ* bei Kindern über 8 Wochen zwischen 0,7 bis 2,0 MA. *ASZ* zeigt starke Schwankungen, doch ist nur ausnahmsweise die *ASZ* > *AOeZ*.

Was die *KOeZ* anbetrifft, so war diese:

17 mal > 5,0 MA,
17 „ > 10,0 „
1 „ > 15,0 „

Für Tetanie stellte Thiemich folgende Werte auf, wobei zu bemerken ist, daß sein jüngstes Kind älter als 3 Monate war.

I. Manifeste Tetanie (15 Kinder):

	KSZ	*ASZ*	*AOeZ*	*KOeZ*
Durchschnittswerte:	0,63	1,11	0,55	1,94 MA.
Grenzwerte:	0,2—1,2	0,5—2,6	0,4—1,4	0,8—4,5 MA.

II. Latente Tetanie (47 Einzeluntersuchungen):

	KSZ	*ASZ*	*AOeZ*	*KOeZ*
Durchschnittswerte:	0,7	1,15	0,95	2,23 MA.
Grenzwerte:	0,1—1,4	0,2—2,8	0,3—2,4	0,7—5,0 MA.

III. Abgelaufene Tetanie:

	KSZ	*ASZ*	*AOeZ*	*KOeZ*
Durchschnittswerte:	1,83	1,72	> 2,3	> 7,9 MA.
Grenzwerte:	0,7—3,2	1,0—3,4	1,1 — > 5,0	3,2 — > 15,0 MA.

Thiemich hebt hervor, daß die Differenz der Werte für die *KOeZ.* für das gesunde und kranke Kind stets groß ist, ferner, daß das von anderen Autoren, besonders Escherich hoch bewertete Eintreten des *KSTet* beim nicht narkotisierten Kinde deshalb an Wert verliere, weil die Kinder mitunter aus Schmerz aktiv eine tetanische Stellung einnähmen. Thiemich folgert: „Für die Diagnostik der Tetanie ergibt sich also aus meinen Untersuchungen: ‚Bei der Tetanie sind die Werte für *KSZ* größtenteils niedriger als beim normalen Kinde, sie können aber auch weit in die Breite der Normalwerte hineinreichen. Sehr wichtig ist das fast regelmäßige Überwiegen der *AOeZ* über *ASZ* bei Tetanie, welches normalerweise sehr selten vorkommt. Ausschlaggebend ist aber das Verhalten der *KOeZ*, insofern Werte unter 5 MA nur der Tetanie, Werte über 5 MA nur der Norm angehören. Die Prüfung des *KSTet* ist unsicher und vermag die Prüfung der *KOeZ* nicht zu ersetzen. Ebenso wenig Wert ist der faradischen Untersuchung beizumessen.“

Thiemich hat diese Formulierung in der neuesten Auflage des Handbuchs von Pfaundler-Schloßmann insofern eingeschränkt, als auch er nunmehr betont, daß *KOeZ* = 5,0 MA. nur als Mittelwert anzusehen sei, und daß die Normalwerte vielleicht noch höher liegen, da bei seinen ersten Untersuchungen möglicherweise übererregbare Kinder als normal angesehen worden sind; er nähert sich damit der Auffassung von Escherich, wie wir weiter unten sehen werden.

Alle Untersuchungen Thiemichs wurden beim nichtnarkotisierten Kinde vorgenommen. Er vertrat auf Grund dieser Befunde die Ansicht, daß zur Diagnose der latenten Tetanie schon das Vorhandensein einer galvanischen Übererregbarkeit (Erbsches Symptom) berechtige. Übrigens betonte er schon damals, daß kein Parallelismus zwischen der Höhe der elektrischen Übererregbarkeit und Stärke der klinischen Symptome bestehe (siehe unten).

Die Untersuchungen Manns und Thiemichs beruhen, soweit mir bekannt ist, auf Einzelbeobachtungen. v. Pirquet, der diese Untersuchung nachprüfte und erweiterte, ging von Dauerbeobachtungen an 24 Kindern aus, derartig, daß dieselben Kinder während eines Jahres immer wieder elektrisch untersucht wurden. Die Beobachtungen wurden am N. peronaeus gemacht. Dieser Nerv ist im ganzen etwas weniger erregbar, als der N. medianus, besonders gilt dies für die *ASZ*. v. Pirquet kommt zunächst zu dem Ergebnis, daß die geringere Erregbarkeit der ersten Lebenswochen nicht so ausgesprochen ist, wie dies Mann gefunden hat. Ferner nimmt er an, daß die Normalwerte von Thiemich-Mann infolge Einbeziehung einiger leicht übererregbarer Kinder etwas zu niedrig sind (besonders gilt dies für die *AOeZ*).

Endlich weist er darauf hin, daß beim Kinde sehr große individuelle Schwankungen bestehen, die leicht zu Irrtümern Veranlassung geben können. Er stellt auf Grund seiner Untersuchungen nicht Normalwerte, sondern 3 Gruppen der elektrischen Erregbarkeit auf und scheidet diese in Unterabteilungen:

A. Normale Erregbarkeit:
  1. Nur $KSZ < 5{,}0$ MA.
  2. KSZ und $ASZ < 5{,}0$ MA.

B. Anodische Übererregbarkeit:
  1. KSZ, ASZ, $AOeZ < 5{,}0$ MA; $ASZ < AOeZ$.
  2. „ „ „ „ 5,0 „ ; $ASZ > AOeZ$.

C. Kathodische Übererregbarkeit:
  1. KSZ, ASZ, $AOeZ < 5{,}0$ MA; *KSTet.*
  2. KSZ, ASZ, $AOeZ$, $KOeZ < 5{,}0$ MA, $ASZ > AOeZ$.
  (Sogenannte Thiemich'sche Reaktion.)

v. Pirquet erachtet den *KSTet* ebenso pathognomonisch wie $KOeZ < 5{,}0$ MA, die Erniedrigung der *AOeZ* ist nach ihm bei normaler *KOeZ* (Gruppe B) ein leichterer Grad der galvanischen Übererregbarkeit, und auch für Tetanie pathognomonisch, denn: „1. geht die anodische Übererregbarkeit den höheren Graden der elektrischen Übererregbarkeit voraus und bleibt nach deren Verschwinden noch bestehen,

2. findet sie sich häufiger im Winter und verschwindet im Sommer, häufiger bei künstlich Genährten als bei Brustkindern,

3. findet sie sich fast niemals sprunghaft an einzelnen Tagen, wie die *ASZ*, sondern begleitet dasselbe Kind wochen- und monatelang, um dann wieder zu pausieren."

Soweit die Ergebnisse dieser beiden grundlegenden Untersuchungen über die galvanische Übererregbarkeit. Wir müssen nun sehen, welche Bedeutung denselben für Diagnose und Beurteilung der kindlichen Tetanie zukommt. Schon Hauser hatte 1896 erklärt: „Die Erhöhung der galvanischen Nervenerregbarkeit ist das konstanteste und damit wichtigste Symptom der Tetanie."

Thiemichs ausgedehnte Untersuchungen haben, wie eingangs erwähnt, diese Ansicht als eine unumstößliche Wahrheit erscheinen lassen. Angesehene Autoren, wie Gregor, Hecker, Finkelstein, Langstein-Meyer, Ibrahim, Zybell u. a. pflichteten ihr bei, so daß besonders bei der jüngeren Generation es heute wohl als unumstößliche Tatsache gilt, daß eine *KOeZ*, die unter 5,0 MA ist, das Stigma einer latenten Tetanie ist, und vor allem zur Diagnose erforderlich ist; von berufener Seite ist aber stets gegen diese Überwertung Stellung genommen worden, wie ja auch Thiemich selbst jetzt in der Zahl 5,0 MA für *KOeZ* nur einen Mittelwert bzw. Übergangswert sieht.

Zu ihrer besonderen Wertschätzung ist die Prüfung der galvanischen Erregbarkeit wohl auch deshalb gekommen, weil sie in exakter und gleichsam eleganter Weise den leidigen Streit um die Zusammen-

gehörigkeit der verschiedenen Symptome der manifesten Tetanie im Escherichschen Sinne entschied.

Gegenüber dem großen Wert, den Thiemich gerade auf die Steigerung der *KOeZ* und in zweiter Linie auf die Umkehrung der Zuckungsformel für die Anode gelegt hat, hat Escherich stets den Wert der Gruppenbildung der elektrischen Erregbarkeit betont, wie sie von v. Pirquet aufgestellt worden ist, und die dem allmählichen Übergang vom Normalen zum Krankhaften gerecht wird. Vor allem weist er aber darauf hin, daß stets die gesamte Zuckungsformel (niedrige *KSZ*, *ASZ* > *AOeZ*, *AOeZ* < 5,0 MA, *KSTet*) zu berücksichtigen ist und daß ein solcher Befund auch bei einer *KOeZ* > 5,0 MA zur Diagnose Tetanie berechtigt. Er selbst hat Fälle gesehen, wo dauernd nur *AOeZ* < 5,0 MA gewesen ist.

Auch Klose macht darauf aufmerksam, daß nach seinen eigenen Untersuchungen häufig nur anodische Übererregbarkeit mit *ASZ* > *AOeZ* ohne gesteigerter Erregbarkeit der *KOeZ* gefunden wird. Er weist darauf hin, daß besonders die Öffnungszuckungen große Schwankungen nach oben und unten aufweisen (Oszillieren Finkelsteins), und daß die *KOeZ* deshalb leichter zur Norm zurückkehre, als die *AOeZ*, weil erstere nicht so leicht einen hohen pathologischen Wert erreiche, als die letztere, deren Normalwerte schon an sich tiefer liegen. Dagegen kehre bei dauernder Rückkehr der *KOeZ* zur Norm auch stets die *AOeZ* zur Norm zurück. Noch weiter gehen Weill und Harvier, nach denen nur die anodische Übererregbarkeit beweisend sei, während die kathodische wohl pathognomon, aber inkonstant sei.

Sind also schon die Urteile über den Wert der einzelnen elektrischen Übererregbarkeitsphänomene verschieden, so muß mit Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß jede elektrische Übererregbarkeit in einzelnen Fällen von typischer Tetanie zeitweise oder dauernd fehlen kann.

Bei Erwachsenen haben u. a. von Frankl-Hochwart und Chvostek jun. dies beschrieben. Bei Kindern berichtete schon frühzeitig Ganghofner auf der Naturforscherversammlung in Hamburg 1902, daß er nur bei 83 Proz. aller an Tetanie erkrankten Kinder eine *KOeZ* < 5,0 MA gefunden habe*). Ähnliche Beobachtungen über Fehlen jeglicher galvanischer Übererregbarkeit bei sicher nachgewiesener Tetanie, und zwar auch bei wiederholten Untersuchungen**), haben noch eine größere Anzahl von Autoren veröffentlicht, wenn es sich auch fast stets nur um vereinzelte Fälle handelt, so Japha, Fischl***).

---

*) Untersucht 49 Kinder, davon 41 *KOeZ* < 5,0 MA. Von den verbleibenden 8 Kindern hatten 3 Trousseausches Phänomen, 1 Carpopedalspasmen. Die anderen 4 waren im Abklingen begriffene Laryngospasmen.

**) Zybells Einwendungen, daß es sich in solchen Fällen stets nur um vorübergehende Schwankungen (intermittierende elektrische Übererregbarkeit) gehandelt hat (siehe unten), wird durch die Tatsache hinfällig, daß verschiedene Autoren betonen, dauernd jede elektrische Übererregbarkeit vermißt zu haben.

***) Fischl legt auf das Fehlen der elektrischen Übererregbarkeit so wenig Wert, daß für ihn das Vorhandensein der mechanischen Übererregbarkeit an mehreren Nervenstämmen zur Diagnose der latenten Tetanie genügt.

Falta-Kahn, Lust, Uffenheimer, Bernheim-Karrer und Blühdorn; in gleichem Sinne sprechen sich ganz allgemein auch Kassowitz, Hochsinger, Feer, Chvostek, Fischl, Phleps und Wickmann aus. Uffenheimer hebt besonders hervor, daß nach dem eklamptischen Anfall eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit zeitweise vermißt werden kann, worauf auch andere hinweisen.

Es sei hier gestattet, über 3 hierher gehörige Beobachtungen zu berichten, die ich Krankengeschichten der Universitäts-Kinderklinik in München entnommen habe*):

1. Männliches Kind, 9 Monate alt, Rachitis. Pastös. Facialis-Phänomen vorhanden, desgl. Peronäus-Phänomen und Trousseausches Phänomen. Zeitweise Tetaniestellung der Hände. Eklamptische Anfälle. Behandlung: Mehldiät und Phosphorlebertran.

18. I. 13. Bei Ausführung der Pirquetschen Impfung tetanischer Anfall von 5 Minuten Dauer.

19. I. 13. *KSZ* = 2,2 MA, *ASZ* = 2,2 MA, *AOeZ* = 3,2 MA, *KOeZ* = > 5,0 MA an N. peronäus.

2. 23. I. 1913. 7 Monate alt. Pastös. Subfebrile Bronchitis. Starke Craniotabes. Starke mechanische Übererregbarkeit. Trousseausches Phänomen stark positiv. Laryngospasmus. Dauerspasmen.

24. I. 13. *AOeZ* = 2,8, *KOeZ* = 5,0 MA.

3. Weibliches Kind, 4 Monate alt.

4. III. 13. Status eclampticus mit persistierender tonischer Starre. Laryngospasmus. Starke Rachitis. Peronäus-Phänomen nur zeitweise positiv. Facial-Phänomen fehlt. Trousseausches Phänomen positiv.

Einige Tage später ist bei völlig unverändertem Befinden *KOeZ.* > 5,0 MA.

In allen 3 Fällen fehlt also eine kathodische Übererregbarkeit.

Ferner ist bei Beurteilung der elektrischen Übererregbarkeit zu berücksichtigen, daß der Ausfall der Reaktion von verschiedenen Bedingungen abhängt. So hat nach Zybell die Nahrungsaufnahme Einfluß. Er fand, daß die galvanische Erregbarkeit, besonders bei leichten und mittelschweren Fällen, morgens am höchsten und abends am niedrigsten ist. Eine Verlegung der Mahlzeiten auf die Nacht führte zur Umkehrung der Verhältnisse, so daß also die Erregbarkeit bei der Nahrungsaufnahme absinkt. Bei ausheilenden Fällen kann diese Erscheinung dazu führen, daß die abends normale Erregbarkeit des Morgens pathologische Werte zeigt. Hiermit aber, wie Zybell es anscheinend tut, das Fehlen von elektrischer Übererregbarkeit bei manifester Tetanie stets erklären zu wollen, ist sicher zu weit gegangen, da dieselbe auch dauernd fehlen kann.

Ganghofner, v. Pirquet und neuerdings Klose haben darauf hingewiesen, daß der N. peronaeus für die *KOeZ* stets, für die *AOeZ* meist, schwerer erregbar ist, als der N. medianus. Auch ist häufig die Differenz zwischen *AOeZ* und *KOeZ* am N. peronaeus größer als am N. medianus.

---

*) Ich möchte auch an dieser Stelle Herrn Professor v. Pfaundler für die Liebenswürdigkeit, mit der er mir in jeder Hinsicht das Material und die Bücherei seiner Klinik zur Verfügung gestellt hat, meinen ergebenen Dank aussprechen.

Je nach der Wahl des Nerven kann man also in gewissen einzelnen Fällen ein Erbsches Phänomen finden oder nicht*).

Ferner ist bei der elektrischen Untersuchung auch auf die Bechterewsche Erregungsreaktion zu achten, die besagt, daß bei längerer Einwirkung des elektrischen Stromes die Erregbarkeit des Nerven steigt (Escherich, Geigel, Reiß)**)***).

Bei der Bewertung des Erbschen Phänomens für die klinische Beurteilung der manifesten Tetanie ist ferner stets die Tatsache im Auge zu behalten, daß die Stärke der elektrischen Übererregbarkeit in keinem Zusammenhang mit der Intensität der Krankheitssymptome steht. Die Kurve der elektrischen Erregbarkeit zeigt starke von den Krankheitserscheinungen unabhängige Schwankungen (Chvostek, Fischl, Finkelstein, Kassowitz, Uffenheimer), abgesehen von denen, die durch die Nahrungsaufnahme bzw. Hunger bedingt sind (Zybell).

Auch Thiemich selbst weist schon 1900 hierauf hin, was meiner Meinung nach gegen die von ihm selbst so überaus hoch bewertete klinische Einschätzung der galvanischen Untersuchungsmethode spricht. Neuerdings hat Klose nachdrücklichst auf diese Disproportionalität aufmerksam gemacht. Die elektrische Übererregbarkeit, insbesondere die *KOeZ* kann zur Norm absinken, während die manifesten Symptome weiter bestehen bleiben, und umgekehrt kann die elektrische Erregbarkeit beim Fehlen manifester Symptome ansteigen. Alle diese Tatsachen

*) Wie diese scheinbar theoretischen Überlegungen praktische Bedeutung haben, beweisen die Untersuchungen Iwamuras in Japan. Er fand bei völligem Fehlen jeglicher manifesten Tetanie ziemlich häufig anodische Übererregbarkeit, aber, wie v. Pirquet bemerkt, hat er diesen überraschenden Befund am N. medianus erhoben, dabei aber die v. Pirquet für den N. peronaeus aufgestellten Zahlen zugrunde gelegt.

**) Merkwürdigerweise widersprechen diesen allgemeinen Erfahrungen Untersuchungen von Paula Philippsohn, worauf schon Escherich hinweist. Diese hat den einen Arm von tetaniekranken Kindern in eine Salzlösung getaucht und dann den galvanischen Strom durchgeleitet. Gleichgültig nun, welche Salzlösung sie anwendete, und welcher Pol in die Salzlösung tauchte, hatte sie folgendes Ergebnis: „Bei allen zur Untersuchung gelangten an Tetanie erkrankten Säuglingen ergab sich eine deutliche lokale Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit nach 8—10 Minuten dauernder Galvanisation. Dieser herabsetzenden Wirkung scheint eine kurz andauernde Phase der Steigerung der Erregbarkeit mit damit verbundener Entartungsform der *KOeZ* vorauszugehen. Es ist durch diese Untersuchung zum erstenmal beim Menschen eine zahlenmäßig feststellbare Einwirkung des galvanischen Stromes auf die Erregbarkeit der motorischen Nerven nachgewiesen." Ob dieser Widerspruch in den Befunden auf die Einwirkung der Salzlösung auf die Haut oder auf andere, vielleicht physikalisch-chemische Verhältnisse zurückzuführen ist, ist nicht zu entscheiden. Eine Nachprüfung der Befunde von Philippsohn hat meines Wissens nicht stattgefunden.

***) Obgleich nicht im direkten Zusammenhange stehend, sei an dieser Stelle auf die interessanten Befunde Geigels (1893) hingewiesen, deren geringe Beachtung Thiemich mit Recht beklagt. Geigel fand, daß die elektrische Erregbarkeit in den Nerven eines abgeschnürten Armes (Trouseauscher Versuch) auch beim Gesunden wesentlich ansteigt, und zwar vor allem die Öffnungszuckung, und von diesen wieder die *KOeZ* stärker als die *AOeZ* (Kompressionsreaktion). Oberhalb der umschnürten Stelle ist die elektrische Reaktion unverändert.

sowohl was das Fehlen jeglicher elektrischen Übererregbarkeit als was die Bewertung der anodischen Übererregbarkeit anbetrifft, sind auch deshalb von Wichtigkeit, weil vor allem in Fragen der Therapie die einseitige Überschätzung des Erbschen Phänomens zu falschen Schlüssen führt.

Wenn wir uns bisher die Tatsache klargemacht haben, daß in einzelnen Fällen von Tetanie die elektrische Übererregbarkeit fehlen kann, müssen wir uns jetzt mit der unbedingt wichtigeren Frage befassen, ob eine galvanische Übererregbarkeit, und zwar sowohl anodische wie kathodische, auch bei anderen Krankheiten als bei der Tetanie vorkommen kann.

Beim Erwachsenen erwähnen v. Frankl-Hochwart und Chvostek bei Hysterie die sogenannte neurotonische Reaktion Marinas, die das Erbsche Phänomen vortäuschen kann. Ein angedeutetes Erbsches Phänomen ist für letzteren ebensowenig beweisend für Tetanie, wie ein sehr schwaches Facialisphänomen (siehe unten). Ganghofner glaubt, daß es gesunde Kinder mit einer leichten elektrischen Übererregbarkeit gibt, ferner berichtet derselbe über eine 6jährige Hysterika mit einer *KOeZ* = 2,0 bis 3,4 MA und positivem Facialisphänomen, wobei es natürlich offen bleibt, ob hier nicht eine Kombination von Hysterie und Tetanie vorliegt. Auch Schlesinger möchte auf ein isoliertes Erbsches Phänomen mäßigen Grades nicht ohne weiteres die Diagnose Tetanie stellen.

Escherich und Potpetschnigg weisen darauf hin, daß es bei einigen organischen Nervenerkrankungen, wie cerebrale Kinderlähmung, Meningitis zu einer mäßigen Steigerung der elektrischen Erregbarkeit kommen kann.

Hochsinger vertritt ganz allgemein die Ansicht, daß mannigfache Störungen im Säuglingsalter zu einer Steigerung der galvanischen und mechanischen Erregbarkeit führen können. Indessen ist hierzu zu bemerken, daß Hochsinger wie Kassowitz infolge ihrer besonderen Auffassung der Kinderkrämpfe (Abhängigkeit von Rachitis, Einfluß der Neuropathie) zu allen diesen Fragen eine gesonderte Stellung einnehmen.

Am bedeutungsvollsten scheinen mir aber die Einwände Fischls und Lusts. Fischl betont vor allem die Diskrepanz in der Häufigkeit der galvanischen Übererregbarkeit*) und der relativen Seltenheit der manifesten Tetanie.

Aus einem ähnlichen Gedankengang heraus kommt auch Lust zu seiner Folgerung: „Man wird vielleicht am besten die Lehre von der galvanischen Übererregbarkeit dahin formulieren können, daß das dauernde Fehlen einer anodischen, besser noch einer kathodischen Übererregbarkeit die Diagnose der Spasmophilie ausschließt**), ihr Vorhandensein aber

*) Finkelstein hat bei 55,7 Proz. aller Flaschenkinder eine galvanische Übererregbarkeit gefunden, Escherich sah in der Wiener Schutzstelle die Zahl der anodisch Übererregbaren von 2 Proz. im 1. Lebensmonat auf 56,2 Proz. im 6. Lebensmonat steigen.

**) Das Vorkommen von Ausnahmen erkennt auch Lust an und erwähnt solche selbst.

nur in voller Berücksichtigung des klinischen Symptomenbildes in ausschlaggebender Weise für die Diagnose zu verwenden ist." Dabei verschließt er sich der von v. Pirquet mitgeteilten Tatsache durchaus nicht, daß auch die anodische Erregbarkeit der bei der Tetanie bestehenden Abhängigkeit von der Jahreszeit unterworfen ist.

Vor einer kritischen Zusammenfassung aller dieser verschiedenen Befunde sei noch kurz erwähnt, daß Lust, Stheeman, auch Escherich und Thiemich der Ansicht sind, daß die Normalwerte des jungen Kindes für das ältere nicht unbedingt Geltung haben und wahrscheinlich niedriger sind als diese. Stheeman gibt an, daß eine *KSZ* = 0,6 MA, *ASZ* = 1,0 MA, *AOeZ* = 2,0 MA als die untere Grenze des Normalen anzusehen sei. Für *KOeZ* gibt er keinen Wert an, erachtet aber den von Holmes (zit. nach Stheeman) festgestellten Wert von 3,8 bis 4,9 MA für zu niedrig. Sperk und Herbst sprechen auf Grund von Untersuchungen an älteren Kindern, besonders für die *AOeZ*, dieselbe Ansicht aus. Abschließende Untersuchungen an größerem Material fehlen aus begreiflichen Gründen. Escherich legt übrigens auf das frühzeitige Auftreten des *KSTet* bei älteren Kindern besonders großes Gewicht.

Suchen wir nun auf Grund der vorhergehenden Ausführungen die Bedeutung der galvanischen Übererregbarkeit für die Tetanie ganz im allgemeinen zu würdigen, so hängt diese Stellungnahme meiner Ansicht nach vor allem von dem Standpunkt ab, von dem man aus an die Frage herantritt.

Der Arzt am Krankenbette fragt anders als der Pathologe (im weitesten Sinne des Wortes). Der erstere will nur wissen, was er als Krankheitszeichen, was nicht, anzusehen hat. Für ihn erscheint es vielleicht nicht angängig, jede isolierte Steigerung der galvanischen Erregbarkeit der *KOeZ*, erst recht der *AOeZ* als Krankheitssymptom anzusehen; für ihn ist dies nichts weiter als ein Zeichen zur Vorsicht, bzw. eine Aufforderung, gewisse Vorsichtsmaßregeln zu treffen.

Anders liegen die Dinge vom pathogenetischen Standpunkt aus; da erscheint die Auffassung berechtigt, jede Steigerung der elektrischen Erregbarkeit, bei Fehlen von organischen Gehirnerkrankungen, als ein Zeichen von tetanoider Erregbarkeit aufzufassen, wie dies u. a. Thiemich und v. Pirquet getan haben.

Mir erscheint gerade deshalb v. Pirquets Untersuchungen an demselben Material und unter ständig gleichen Verhältnissen bei Wechsel der Jahreszeiten so wertvoll, weil dieselben uns einen Einblick in die fließenden Übergänge vom normalen zum pathologischen Zustande gestatten. Es ergibt sich hieraus auch die natürliche biologische Folgerung, daß für eine pathogenetische Betrachtungsweise im Gegensatz zu den Bedürfnissen des Krankenbettes eine scharfe Grenze zwischen normal und krankhaft nicht zu ziehen ist.

Es ist also auch nach meiner Ansicht richtig, daß jede nachweisliche Steigerung der elektrischen Erregbarkeit sowie die Umkehrung

der Zuckungsformel für die Anode*) uns unbedingt auf eine Zustandsänderung im Organismus hinweist, die wir zunächst ganz allgemein als tetanoid bezeichnen wollen. Wir kommen bei der Pathogenese nochmals hierauf zu sprechen.

Dagegen stimme ich in der Frage, ob wir bei jedem isolierten Erbschen Phänomen klinisch zu der Annahme einer latenten Tetanie berechtigt sind, durchaus Lust bei, der zur größten Vorsicht mahnt. Dies gilt vor allem auch für die *AOeZ*, deren Normalwerte sehr nahe an der von v. Pirquet aufgestellten Trennungsgrenze liegen. Aber auch beim Vorhandensein einer $KOeZ < 5{,}0$ MA ist eine wiederholte Feststellung nötig, um die klinische Diagnose einer latenten Tetanie zu rechtfertigen; meist wird sich aber wohl bei längerer Beobachtung in solchen Fällen noch ein anderes Symptom der Tetanie (Facialisphänomen, Peronaeusphänomen usw.) finden, die das Bild abrunden. Immerhin mahnt das Auftreten einer niedrigen *KOeZ* stets zur Vorsicht.

Dagegen ist es meiner Ansicht nach nicht berechtigt, das Vorhandensein einer gesteigerten elektrischen Erregbarkeit zur Diagnose der Tetanie zu verlangen. Es ist zwar ein sehr wichtiges und sehr konstantes Symptom, kann aber wie jedes Symptom einmal fehlen.

Mechanische Übererregbarkeit der Nerven. Eines der ältesten Symptome der Tetanie ist das von Chvostek sen. zuerst beschriebene und deshalb nach ihm benannte Facialisphänomen. Es beruht — ganz allgemein gesprochen — auf der Tatsache, daß bei dem uns hier beschäftigenden Leiden häufig auf die mechanische Reizung (vor allem Beklopfung) eines Nervenbündels eine Zuckung der von diesem versorgten Muskulatur erfolgt. Auf die Allgemeinheit dieser Erscheinung für alle Nerven haben schon u. a. Loos, Ganghofner, Heubner, Thiemich, Escherich, Hochsinger, Finkelstein, Biedert-Fischl, Ibrahim, vor allem aber Lust hingewiesen.

Über das Wesen des Chvostekschen Phänomens hat eine Zeitlang Uneinigkeit bestanden. 1890 hielt es Escherich noch nicht für ausgeschlossen, daß es sich um einen Reflexvorgang handeln könnte. Auch Moro**) hat dies 1906 noch in Erwägung gezogen, nachdem er bei jüngsten Säuglingen, die nicht an Tetanie litten, ein Übergreifen des

*) Reiß macht darauf aufmerksam, daß die Umkehr der Zuckungsformel für die Kathode nur deshalb selten zur Beobachtung kommt, weil die Normalwerte für *KSZ* und *KOeZ* sehr weit auseinander liegen. Im Prinzip erfolgt dies aber auch an der Kathode wie an der Anode, d. h. die elektrische Erregbarkeit wird bei der Tetanie bei der Öffnungszuckung sowohl an der Kathode wie an der Anode stärker gesteigert als wie bei der Schließungszuckung.

**) Ich hatte Gelegenheit, Moros Befund bei einem zwei Tage alten Neugeborenen zu beobachten. Bei Beklopfen des Chvostekschen Punktes erfolgte eine Zuckung an der Nase und im Filtrum der entgegengesetzten Seite, zugleich mit einem rüsselartigen Vorschieben des entgegengesetzten Mundteiles (also Escherichs Mundphänomen, bzw. Thiemichs Lippenphänomen). Denselben Erfolg erzielte ich aber auch durch Beklopfen der Oberlippe selbst. Dies alles läßt die Annahme berechtigt erscheinen, daß es sich hier prinzipiell um etwas anderes handelt, als beim echten Facialisphänomen.

Phänomens auf die andere Seite gesehen hatte. Auch Heubner gibt an, ähnliches beobachtet zu haben. Trotzdem ist heute wohl die Ansicht, die v. Frankl-Hochwart, später auch Escherich u. a. vertreten haben, zur allgemeinen Annahme gelangt, daß die Muskelzuckung eine Folge des direkten mechanischen Nervenreizes ist. Hierfür spricht in erster Linie die Tatsache, die Escherich 1907 auf den Verhandlungen der pädriatrischen Sektion der Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien demonstrieren konnte, daß nämlich nach vollständiger Anästhesierung der Wange das Facialisphänomen nicht erlischt. Weiterhin scheint mir auch das Auftreten der gleichen Erscheinung an anderen Nerven, und vor allem das Vorkommen analoger Erscheinungen an den sensiblen Nerven, für die direkte mechanische Übererregbarkeit der Nerven zu sprechen.

Auch die Tatsache, daß bei Beklopfen der Wange Zuckungen im Nervus frontalis eintreten, beweisen nicht die Reflexnatur des Phänomens, da der Reiz in demselben Nerv wohl retrograd fortgeleitet werden kann, ferner stets Kommunikationen der unteren mit den oberen Ästen bestehen (Escherich, v. Frankl-Hochwart).

Das Chvosteksche Phänomen wird, je nachdem welche Äste des Facialis auf den mechanischen Reiz hin reagieren, in verschiedene Stärkegrade eingeteilt. So merkwürdig dies nun erscheint, so habe ich den Eindruck gewonnen, daß selbst hierin keine Einheitlichkeit besteht, Escherich (Monogr. S. 55ff.), Falta-Kahn, Raudnitz u. a. bezeichnen als Chvostek III ein leichtes Zucken des Mundwinkels, evtl. mit einer geringfügigen Beteiligung der Nase, als Chvostek II kräftige Zuckungen im Mundwinkel, Filtrum, Nasenflügel, Orbicularis oder Frontalis. In beiden Fällen wird das Phänomen durch Beklopfen der Wange vor dem Jochbogen, am sogenannten Chvostekschen Punkte, ausgelöst. Als Chvostek I bezeichnen diese Autoren das Symptom dann, wenn es beim Beklopfen des Nervenstammes unmittelbar vor dem Ohr auftritt.

Die andere Einteilung — ich folge hier den Ausführungen von Phleps (vgl. auch Schlesinger, Chvostek jun. und Kehrer) — richtet sich nach den drei Hauptästen des Nervus facialis und bezeichnet als Chvostek III (schwächste Reaktion) Zuckungen im Mundgebiet. (Als Chvostek IV wird evtl. ein leichtes Kräuseln des Lippenrotes angesehen, sogenanntes Schlesingersches Symptom.) Als Chvostek II bezeichnet diese Einteilung Zuckungen um Mund und Nase, als Chvostek I Zuckungen im ganzen Facialisgebiet.

Ich persönlich halte die letztere Einteilung für die praktischere, besonders da eine Scheidung zwischen Zuckungen im Gebiet des Musculus orbicularis oris und der Nasenmuskulatur wichtig ist. Zuckungen bei Auslösung von der Gegend unmittelbar vor dem Ohr wären besonders zu erwähnen, ebenso wie wir gewohnt sind, das Auftreten des Chvostekschen Phänomens bei einfachem Bestreichen der Wange als Schultzesches Phänomen zu bezeichnen.

Über die Bedeutung des Facialisphänomens für die Diagnose der Tetanie bestehen die entgegengesetztesten Ansichten. Die Literatur

hierüber ist sehr ausgedehnt. Wenn ich auch den Versuch gemacht habe, dieselbe zu sichten, so macht die nachfolgende Darstellung auf Vollkommenheit doch durchaus keinen Anspruch. Eine Einteilung, die allen Anschauungen gerecht wird, ist auch deshalb schwierig, weil manche Autoren zwischen Säuglingsalter und späteren Lebensaltern scheiden, manche nicht, weil ferner manche den Begriff der spasmophilen Tetanie, wie wir ihn hier auffassen, nicht anerkennen (dies ist übrigens eine Schwierigkeit, die einer übersichtlichen Darstellung dauernd hemmend im Wege stehen). Schließlich spielen auch bei vielen Autoren pathogenetische Fragen herein.

Ich beginne mit den Autoren, die mit geringen Einschränkungen die pathognomonische Bedeutung des Facialisphänomens für alle Lebensalter anerkennen. Diese Ansicht vertreten sehr entschieden Chvostek jun.*) und Thiemich, die freilich ganz seltene Ausnahmen zugeben. Ganz neuerdings hat sich auch Stheeman für die Pathognomonität des Chvostekschen Phänomens auch bei älteren Kindern ausgesprochen. Chvostek glaubt nur, daß das sogenannte Schlesingersche Symptom, das in einem leichten Zucken des Lippenrots ohne Beteiligung der übrigen Mundmuskulatur sich dokumentiert, mit der Tetanie nichts zu tun hat. Es wird im Gegensatz zum Chvostekschen Phänomen I—III von der Jahreszeit nicht beeinflußt. Chvostek will das Facialisphänomen auf die Dauer bei Tetanie fast nie vermißt haben. Thiemich ist hierin anderer Ansicht und weist ausdrücklich darauf hin, daß das Fehlen des Facialisphänomens die Diagnose der Tetanie nicht ausschließt.

Beide Autoren heben als Beweise für seine Pathognomonität hervor, daß das isolierte Facialisphänomen sowohl im Winter wie im Frühling gleichzeitig mit dem bekannten Ansteigen der Tetaniekurve häufiger wird, desgleichen daß es in tetaniereichen Jahren bei weitem zahlreicher gefunden wird, als in tetaniearmen. Chvostek — das sei hier gleich erwähnt — betont ferner, daß es sich in den Fällen, wo ein isoliertes Facialisphänomen scheinbar ohne Tetanie gefunden wird, oft um Erkrankungen von Blutdrüsen handelt (z. B. Mongoloid (Hochsinger), Myxödem (Hochsinger, Kräpelin), Chlorose, Struma).

Chvostek hat in seinem großen Material

Chvostekscbes Phänomen I nur bei Tetanie,
" " II bei Tetanie und jedem 500. Menschen,
" " III bei Tetanie und jedem 250. Menschen

gefunden. Auch Bauer scheint in dem Facialisphänomen ein typisches Symptom der Tetanie, bzw. einer Epithelkörperchenstörung, zu sehen, die sich nur häufig mit Neuropathie kombiniert. Biedl bezeichnet das Facialisphänomen als pathognomonisch für Tetanie.

Bevor wir in der Besprechung der allgemeinen Bedeutung des Facialisphänomens fortfahren, müssen wir uns jetzt zunächst der großen Gruppe der Autoren zuwenden, die ihre Untersuchungen nur auf das Kindesalter beschränkt haben. Um auch hier zu einer einigermaßen

*) Literaturübersicht.

klaren Übersicht zu kommen, scheint mir eine weitere Einteilung erforderlich, und zwar in

1. Autoren, die ohne genauere Angaben von den Facialisphänomen bei Kindern sprechen, wobei anzunehmen ist, daß vorwiegend Säuglinge gemeint sind,
2. Autoren, die die Pathognomonität des Facialisphänomens für Säuglinge anerkennen, für ältere Kinder und Erwachsene ablehnen,
3. Autoren, die sich bei ihren Untersuchungen nur mit älteren Kindern beschäftigen.

1. Unter den Forschern, die allgemein die Bedeutung des Facialisphänomens im Kindesalter besprechen, scheinen mir die Ausführungen Ganghofners, trotzdem — oder weil sie schon lange zurückliegen (1902) —, besonders beachtenswert. Er fand das Facialisphänomen fast ständig bei der kindlichen Tetanie; von 50 länger beobachteten Fällen hatten 49 das Facialisphänomen. Er betont die große Bedeutung dieses Symptoms. Nach seinen Untersuchungen findet man es etwa ebenso häufig isoliert (9 Proz.) wie das Erbsche Phänomen (10 Proz.). Beide Symptome zeigen große Schwankungen, können nach seiner Ansicht zeitweise ganz verschwinden; im allgemeinen hat Ganghofner gefunden, daß das Facialisphänomen die galvanische Übererregbarkeit überdauert. Nach seiner Meinung hat die Prüfung der mechanischen Übererregbarkeit vor der Untersuchung der galvanischen Erregbarkeit den großen Vorzug, daß man sie leicht und schnell an mehreren Nerven vornehmen kann, was sicher berechtigt ist. Es kommt auch bei der mechanischen Erregbarkeit vor, daß man sie zeitweise nicht an allen Nervenstämmen nachweisen kann. Ganghofner weist aber darauf hin, daß nach seiner Anschauung die mechanische Übererregbarkeit, wie die galvanische, in einzelnen Fällen gefunden wird, wo er nicht von Tetanie sprechen würde.

Japha hält das Facialisphänomen fast für pathognomonisch. Fischl, ebenso wie Hecker sehen in ihm ein gutes Orientierungsmittel. Letzterer meint, daß dasselbe zwar auch bei anderen Nervenerkrankungen vorkomme, doch nur selten bei Tetanie fehle. Auch Fischl hat das Facialisphänomen hin und wieder bei hysterischen Kindern, bei Neurasthenikern und bei Phthisikern gefunden, doch betont auch er auf Grund von 300 Untersuchungen, daß das Facialisphänomen als ein recht konstantes Symptom zu bezeichnen sei. Ihm genügt in den ersten zwei Lebensjahren die Feststellung der mechanischen Übererregbarkeit an mehreren peripheren Nerven zur Diagnose einer latenten Tetanie, bzw. eines tetanoiden Zustandes. Bei älteren Individuen hält er dagegen außerdem noch den Nachweis der elektrischen Übererregbarkeit für geboten.

Kassowitz äußert sich dahin, daß das Chvosteksche Phänomen von Bedeutung für die Diagnose ist, aber auch fehlen kann; es wird andererseits nicht selten bei anderen akuten und chronischen Krank-

heiten gefunden, bei denen keine Beziehung zur Spasmophilie und Rachitis angenommen werden kann.

Potpetschnigg hat bei dem Krankenmaterial von Graz und München dasselbe unter 109 Fällen nur 3 mal dauernd vermißt. Er mißt ihm eine gewisse, aber nicht absolute diagnostische Bedeutung bei.

Neurath betonte den Einfluß der Jahreszeit. Er hat im tetaniereichen Winter 1907 in Wien bei 60 bis 70 Proz. aller untersuchten Kinder ein Facialisphänomen gefunden. Im Gegensatz hierzu stehen die Angaben von v. Pirquets, die sich auf dasselbe Wiener Material stützen. Er fand das Facialisphänomen unter 500 Kindern nur 19 mal, davon waren 2 zur Zeit des positiven Facialisphänomens nicht übererregbar. Unter weiteren 26 Fällen mit positiven Facialisphänomen war nur ein Kind nicht gleichzeitig elektrisch übererregbar, 11 waren anodisch, 14 kathodisch übererregbar. Nach diesen Befunden würden sich also im allgemeinen galvanische und mechanische Übererregbarkeit decken.

Dagegen spricht Hochsinger dem Facialisphänomen jede pathognomonische Bedeutung ab*). Er erwähnt sein Vorkommen bei den verschiedenartigsten nervösen Störungen. Auch Lederer hält das isolierte Facialisphänomen nur für ein Zeichen der Neuropathie. Birk hebt hervor, daß ein positives Facialisphänomen im Säuglingsalter nicht zur Differentialdiagnose zwischen Tetanie und Epilepsie**) genüge.

2. Eine Anzahl von Klinikern hält das Facialisphänomen mit geringer Einschränkung zwar für das Säuglingsalter pathognomonisch, lehnt aber seine Bedeutung bei Kindern über $2^1/_2$ bis 3 Jahren ab. In diesem Sinne sprechen sich Berg, Escherich, Feer***), Gött, Klose, Langstein-Meyer, Lust, Thorspecken, Wickmann u. a. aus.

Da ihre Anschauungen bezüglich der Bewertung des Facialisphänomens sich im allgemeinen decken, ist es vielleicht berechtigt, vor allem Escherichs Ausführungen zu folgen. Er hält dasselbe für Säuglinge im allgemeinen für pathognomonisch, da es nur bei Tetanie konstant und in höheren Stärkegraden (Chvostek I und II) gefunden wird. Er fordert aber, daß bei seinem Vorhandensein auch die Untersuchung auf andere Latenzsymptome der Tetanie erfolgt. Weiter betont er, daß das Fehlen des Facialisphänomens die Tetanie nicht ausschließt, da dasselbe nicht ganz selten vorübergehend oder auch dauernd fehlen

*) Zu bemerken ist, daß Hochsinger eine Zusammengehörigkeit des Facialisphänomens mit den „Übererregbarkeitskrämpfen“ des Kindesalters anerkennt; er sieht aber diese nicht als Tetanie an, sondern nimmt an, daß beides, Facialisphänomen und Übererregbarkeitskrämpfe, sich auf den Boden einer angeborenen neuropathischen Konstitution entwickeln, wobei die Überregbarkeitskrämpfe, die nichts mit der Tetanie der Erwachsenen zu tun haben, gewissermaßen nur eine Unterabteilung derselben sind.

**) Wegen der Bedeutung des Facialisphänomens bei der Epilepsie siehe unter: Prognose und Schicksal der Tetaniekinder.

***) Feer, der sich im ganzen der Auffassung von Thiemich und Chvostek nähert, betont, daß das Facialisphänomen im späteren Lebensalter auch bei Tuberkulose, Hysterie, Epilepsie und Neurasthenie beobachtet wird.

kann, „so daß das Facialisphänomen zwar als ein häufiges, nicht aber als ein konstantes Symptom der infantilen Tetanie angesehen werden kann". Das Facialisphänomen hat auch als intervalläres Symptom eine gewisse Bedeutung. Er sagt über sein Vorkommen:

„Jedoch ist dies entsprechend der geringeren Häufigkeit des Facialisphänomens im allgemeinen in der ersten Kindheit seltener der Fall als später, und da, wo es vorhanden, ist es meist von einer nachweisbaren Steigerung der elektrischen Erregbarkeit begleitet." Auf diesen Umstand legt Escherich bei Beurteilung des Chvostekschen Phänomens das größte Gewicht. Sperk kam seiner Zeit zu ganz ähnlichen Resultaten.

Dagegen erkennt Escherich die Bedeutung des isolierten Facialisphänomens bei der puerilen Tetanie nur dann an, „wenn in der Anamnese sich zweifellose Anhaltspunkte eines tetanoiden Zustandes ergeben".

3. Damit sind wir zur Besprechung der 3. Gruppe, der Bedeutung des Facialisphänomens für das ältere Kind, übergegangen.

Hier sind, abgesehen von den schon erwähnten Ansichten von Escherich und Thiemich, vor allem die neueren Arbeiten von Helbich, Herbst, Hochsinger, Lust, Neumann, Sperk, Stheeman und Wickmann zu nennen. Aus fast allen diesen Arbeiten geht die auch schon von Escherich erwähnte Tatsache hervor, daß die Häufigkeit des Facialisphänomens mit dem Alter, nach Herbst etwa vom 5. Lebensjahre an, stark zunimmt.

Herbst untersuchte 300 Insassen des Waisenhauses Berlin-Rummelsburg bis zum Pubertätsalter wiederholt in den Wintermonaten und fand:

		Facialisphänomen überhaupt 1	Facialisphänomen höherer Grad
Oktober und November 1908	1/2 bis 6 Jahre	6 Proz.	2,4 Proz.
	8 „ 14 „	30 „	15 „
Dezemb. 1909 u. Januar 1910	1/2 bis 6 „	15,3 „	6,6 „
	8 „ 14 „	24 „	9,4 „

Er weist auf Grund dieser Tabelle darauf hin, daß das Überwiegen der älteren Kinder in den Tetaniemonaten weniger deutlich zum Ausdruck kommt. Dem entspricht vielleicht der Befund, daß die Kurve der schwächsten Zuckungen (Oberlippe allein) nicht deutlich dem Einfluß der Jahreszeiten unterliegt. Unter 500 Schulkindern fand Herbst bei 35 Proz. ein Facialisphänomen, darunter bei 10 Proz. Chvostek I und II. Wichtig ist die Tatsache, daß er bei fast allen Kindern mit einem stärkeren Facialisphänomen auch eine galvanische Übererregbarkeit feststellen konnte; demnach ist auch bei älteren Kindern das Facialisphänomen ein Zeichen der puerilen Tetanie, oder steht wenigstens zu ihr in engster Beziehung.

Helbich, der im Grunde auch der Ansicht zu sein scheint, daß das isolierte Facialisphänomen auch bei älteren Kindern als ein Zeichen einer latenten Tetanie anzusehen ist, möchte vorläufig aber doch nicht eine bindende Entscheidung in diesem Sinne fällen. Er hat 506 ältere

Kinder untersucht, von diesen hatten 94 ein positives, 412 ein negatives Chvosteksches Phänomen. Unter diesen 94 hatten katanamnestisch 15 Proz. früher Krämpfe gehabt, unter den 412 anderen nur 4,4 Proz.; von 32 Kindern, die einmal Krämpfe gehabt hatten, hatten noch 44 Proz. ein positives Chvosteksches Phänomen, während von den übrigen Kindern, bei denen sich keine Anhaltspunkte für eine frühere infantile Tetanie feststellen ließen, 17 Proz. ein positives Facialisphänomen aufwiesen.

Stheeman hat sehr interessante Untersuchungen über die Spasmophilie älterer Kinder durchgeführt, wobei er vor allem auch konstitutionellen Fragen sein Augenmerk zuwandte. Was das Chvosteksche Phänomen anbetrifft, so kommt er zu ähnlichen Resultaten wie Herbst, er sagt: „Der Gesamteindruck ist der, daß die Erhöhung der mechanischen Nervenerregbarkeit den ersten Grad der spasmophilen Störung darstellt, der galvanischen die zweite Stufe, und das Zusammengehen beider Stigmate den mehr vorgeschrittenen Zustand bildet.“

Im einzelnen fand er:

Gruppe A:	Erb +	Chvostek +	= 32	Kinder	von	100,
„ B:	„ +	„ ∅	= 14	„	„	100,
„ C:	„ ∅	„ +	= 17	„	„	100,

ferner:

Gruppe	A	B	C
0 bis 3 Jahre:	9 = 28 Proz.	2 = 14 Proz.	7 = 41 Proz.
4 „ 7 „ :	9 = 28 „	4 = 28 „	8 = 47 „
7 „ 12 „ :	14 = 44 „	8 = 64 „	2 = 12 „

(Nur 4 von diesen Kindern (0 bis 3 Jahre) hatten sonstige Zeichen von Tetanie.)

In der Gruppe A (positives Erbsches und Chvosteksches Phänomen) war die Intensität des Facialisphänomens stärker als in der Gruppe C, desgleichen war in der Gruppe A kathodische und anodische Übererregbarkeit 3 mal häufiger als in der Gruppe B. Auch hier sehen wir also im allgemeinen — eine Ausnahme macht nur Gruppe C der älteren Kinder über 7 Jahre — eine Zunahme aller latenten tetanoiden Symptome mit dem Alter.

Auch Gött hält ein stärkeres Facialisphänomen bei älteren Kindern für recht verdächtig auf Tetanie.

Eine mittlere Stellung, die sich der eingangs erwähnten von Escherich und auch der von Fischl annähert, nimmt Sperk ein dessen Arbeit gerecht zu werden nicht ganz leicht ist, da mir zwischen seinen Ausführungen im Text und seinen Schlußsätzen ein gewisser Gegensatz zu bestehen scheint. Er hat 213 Kinder von 2 bis 14 Jahren auf das Facialisphänomen hin beobachtet, davon 61 während des ganzen Jahres. Er fand es sehr häufig, besonders auch konnte er das schnelle Ansteigen nach dem 5. Lebensjahr ohne Unterschied des Geschlechtes beobachten. Im Gegensatz zu den anderen Untersuchern fand er eine völlige Unabhängigkeit desselben von der Jahreszeit und einen raschen

Wechsel in der Intensität, für die ein Grund nicht ersichtlich war. Auch fand er bei den meisten Kindern nur eine Steigerung der *AÖZ*, auf die er aber deshalb keinen großen Wert legt, weil er die Grenze des Normalen für die *AOeZ* niedriger annimmt, als v. Pirquet.

Dagegen fand er häufig Zeichen einer Neuropathie bei diesen Kindern und folgert daher: „Ich bin der Ansicht, daß sich diese Fälle durch die genannten nervösen Symptome von der rudimentären Form der Tetanie einigermaßen unterscheiden.“ Im weiteren Verlauf seiner Ausführungen nähert er sich aber auf Grund pathognomonischer Erwägungen dem Thiemichschen Standpunkt und stellt endlich folgende Schlußsätze auf:

„1. Das isolierte Facialisphänomen ist im Säuglingsalter selten.

2. Das isolierte Facialisphänomen zeigt einen Anstieg vom 5. bis 14. Lebensjahr. Es findet sich zumeist bei schwächlichen, als „nervös“ zu bezeichnenden Kindern. Die objektiven Zeichen der Nervosität bestehen in einer Steigerung der Patellarsehnenreflexe, einem Fehlen oder einer Herabsetzung des Korneal- und Rachenreflexes.

3. Die Beziehung des isolierten Facialisphänomens zur Tetanie sind, wie Thiemich angibt, auch nach meiner Erfahrung in einer großen Anzahl von Fällen nachweisbar.“

Ganz ablehnend gegen die diagnostische Bedeutung des Facialisphänomens bei älteren Kindern verhalten sich Hochsinger, Neumann, Lust, Wickmann und Lederer. Vor allem sieht Hochsinger*) in den Facialisphänomen nur ein „banales Zeichen“ der kindlichen Neuropathie, es haftet nach ihm beim weiblichen Geschlechte fester als beim männlichen. Ähnlich äußert sich Neumann, der übrigens ebenso wie Sperk einen Einfluß der Jahreszeit bei älteren Kindern auf das Facialisphänomen nicht feststellen konnte. Er faßt dasselbe als eine der Tetanie koordinierter Teilerscheinung einer Minderwertigkeit des kindlichen Nervensystems auf und begegnet sich in dieser Anschauung in gewisser Hinsicht mit Thiemich. Seine Schlußworte lauten: „Das Facialisphänomen kommt jenseits des Säuglingsalters nur bei neuropathischen Kindern vor und ist bei ihnen sehr häufig. Es ist daher ein wertvoller objektiver Hinweis auf die neuropathische Konstitution; es vererbt sich ebenso wie überhaupt die tetanoide Übererregbarkeit zusammen mit der Neuropathie als eine ihrer eigenartigen Ausdrucksweisen.

Nachdem wir die Bedeutung des Facialisphänomens für das junge und ältere Kind allein besprochen haben, verbleibt uns jetzt nur noch die Erörterung der Ansichten, die dem Chvostekschen Phänomen ganz allgemein — auch unter der Berücksichtigung der Erwachsenen — entweder einen bedingten oder gar keinen Wert zuerkennen.

Nach Ansicht von v. Frankl-Hochwart, Redlich und wohl auch von Phleps ist das Chvosteksche Phänomen bei Tetanie sehr häufig, aber nicht unbedingt pathognomonisch. Es wird außer bei Te-

---

*) Siehe oben.

tanie zwar selten bei ganz gesunden Menschen, häufiger aber bei tuberkulösen Spitzenkatarrhen, bei nervösen Leiden*), insbesondere bei Hysterie und vor allem bei Epilepsie gefunden, und zwar auch in stärkerem Grade.

Trotzdem will v. Frankl-Hochwart die Frage offen lassen, ob es sich nicht hier doch um Miniaturformen der Tetanie handelt. Jedenfalls weist auch er auf den gleichsinnigen Verlauf der Frequenzkurve von Tetanie und isoliertem Facialisphänomen hin, und damit auf die Abhängigkeit auch des Facialisphänomens von der Jahreszeit.

Redlich hat das Facialisphänomen relativ häufig bei verschiedenen nervösen Störungen, vor allem auch bei Epilepsie gesehen. Jugendliche Menschen waren bevorzugt. Dennoch scheint ihm die Frage offen, ob dasselbe stets als Zeichen der latenten Tetanie anzusehen sei oder nicht, da auch ihm die Abhängigkeit von Jahreszeit und Tetaniefrequenz auffällig erscheint.

Phleps schätzt Chvostek I und auch II hoch ein, während er Chvostek III geringere Bedeutung zumessen will.

Falta-Kahn sehen ebenso wie Curschmann nur Chvostek I als beweisend ab.

Raudnitz hat ein sehr großes Material (2014 Personen) im Sommer auf das Vorkommen des Facialisphänomens hin untersucht. Er fand, daß es bis zum 5. Lebensjahre selten, dann aber ungefähr bei 50 Proz. aller Menschen zu finden sei. Dieser Befund erscheint freilich für jede pathognomonische Bedeutung vernichtend; merkwürdig ist aber, daß Fischl in der Diskussion (Gesellschaft für Kinderheilkunde, Wien 1913) darauf hinwies, daß gerade in Prag, in dem Raudnitz seine Untersuchungen gemacht hat, große individuelle Schwankungen bestehen müssen, da er nicht zu denselben Resultaten gekommen ist. Elektrische Untersuchungen, auch Stichproben, sind von Raudnitz nicht gemacht worden. Eine Beziehung zur Neuropathie konnte Raudnitz nicht feststellen, was auch Zappert in einer Diskussionsbemerkung bestätigte. Zu ähnlich hohen Prozentzahlen wie Raudnitz kommt Kehrer, der das Facialisphänomen bei 70 Proz. „aller anämischen, schwächlichen, neurasthenischen Frauen gefunden hat, die wegen Blutungen oder starkem Fluor die Dresdner Klinik aufsuchten“.

Peritz lehnt in einer Bemerkung gegenüber Curschmann jede Bedeutung des Facialisphänomens ab, betont aber an anderer Stelle (Spasmophilie der Erwachsenen), daß 80 Proz. aller anodisch übererregbaren Erwachsenen ($AOeZ < 3{,}5$ MA) ein positives Facialisphänomen aufweisen.

Schließlich sei noch Mann erwähnt, der das isolierte Facialisphänomen auch sehr häufig bei Neurasthenie, Hysterie und Epilepsie gefunden hat.

*) Bauer, der, wie erwähnt, eine Spezifität des Facialisphänomens annimmt, hat dasselbe auffallend häufig bei endemischem Kropf gefunden.

Eine besondere Besprechung bedürfen noch die kürzlich veröffentlichten Befunde von Hamann und Gött über den Einfluß der Diphtherie auf die Entstehung des Facialisphänomens. Beide konnten nachweisen, daß im Verlauf der Diphtherie das Facialisphänomen recht häufig auftritt — Gött hat es in 65 Proz. gefunden — und zwar liegt meist ein Facialisphänomen stärkeren Grades vor. Zu betonen aber ist, daß nach ihren Untersuchungen sein Auftreten nur im Gefolge der Diphtherie, nicht aber bei anderen Erkrankungen beobachtet wird. Die Autoren sind der Anschauung, daß der Nervenlähmung bei Diphtherie ein Reizzustand vorausgeht, durch den das Auftreten des Facialisphänomens erklärt wird. Sie weisen darauf hin, daß auch vor dem Erlöschen des Kniesehnenreflexes häufig eine Steigerung desselben festzustellen ist. Hamann fand, daß von Kindern mit Reizerscheinungen wie Facialisphänomen, gesteigerte Sehnenreflexe, 31 Proz. späterhin von postdiphtherischen Lähmungen befallen werden, von solchen aber, die diese Erscheinung nicht aufweisen, nur 7,5 Proz. Das Facialisphänomen kann also ein Frühzeichen der diphtherischen Lähmung sein; damit ist aber nicht gesagt, daß es nicht manchmal erst gleichzeitig mit der Lähmung auftritt, andererseits auch nicht, daß es nun stets zur postdiphtherischen Lähmung kommen muß. Vielmehr kann es ohne weitere Folgen nach einiger Zeit wieder verschwinden. Hamann konnte ein solches Verschwinden noch in 10 Proz. während des Aufenthalts im Krankenhaus feststellen. Nur 5 von den 42 Kindern, die Hamann beobachtete, hatten früher Krämpfe gehabt.

Hamann wie Gött nehmen an, daß es sich um eine Nervenschädigung handelt, die zu einem Reizzustand führt. So wahrscheinlich dies auf den ersten Blick erscheint, so glaube ich doch, daß es auch noch eine andere Erklärungsmöglichkeit gibt, die sich mit der Pathognomonität des Facialisphänomens für Tetanie vereinbaren läßt. Wir werden hierauf nach Besprechung der Pathogenese noch einmal zurückkommen.

Wir müssen jetzt noch einen kurzen, sammelnden Überblick halten über Befunde, die uns schon im Laufe der Darstellung wiederholt begegnet sind; die sind: Einfluß der Jahreszeit, Frequenz des Facialisphänomens im Säuglingsalter und Erblichkeit.

Einfluß der Jahreszeit. Bekanntlich findet sich bei der Tetanie eine merkwürdige Abhängigkeit von der Jahreszeit, derart, daß in den Wintermonaten, besonders im Februar und März, eine Häufung derselben beobachtet wird, während sie in den Sommermonaten zu den seltenen Erkrankungen gehört. Derselbe Einfluß der Jahreszeit läßt sich nun nach Boral, Chvostek, Falta-Kahn, Feer, v. Frankl-Hochwart, Ganghofner, Herbst, Hochsinger*), Neurath, Phleps, Redlich und Thiemich beim Facialisphänomen feststellen, wobei freilich einige wie Chvostek und Herbst betonen, daß sie denselben nur bei höheren Graden (Chvostek I und II) gefunden haben.

*) Trotz seiner jede Bedeutung des Facialisphänomens ablehnenden Haltung

Dagegen betonen Neumann, Raudnitz und Sperk, daß sie keinerlei Einfluß der Jahreszeit auf die Häufigkeit des Facialisphänomens feststellen konnten.

Häufigkeit im Säuglingsalter. Auch bezüglich der Häufigkeit des Facialisphänomens im Verlaufe der Säuglingstetanie sind die Ansichten recht verschieden*). So will es Chvostek, wie schon erwähnt, bei längerer Beobachtung fast niemals vermißt haben. Potpetschnigg gibt an, daß er es unter 109 Fällen nur 3mal dauernd vermißt habe. Loos betont, daß es bei Tetanie fast regelmäßig vorhanden sei; auch Ganghofner hebt die Häufigkeit des Facialisphänomens hervor. Dagegen sagt Escherich (Monogr. S. 80): „Das Facilisphänomen findet sich in dieser Lebensperiode viel seltener als die elektrische Übererregbarkeit und ist fast stets mit dieser kombiniert." Weiterhin gibt Escherich an, daß er es nur in 50 Proz. bei kathodischer, in 4 Proz. bei anodischer und in 0,6 Proz. bei normaler elektrischer Erregbarkeit fand.

Lust hat dem Verhalten des Facialisphänomens auch sein Augenmerk geschenkt. Er fand, daß nur 45 Proz. aller Kinder mit „manifester Spasmophilie", bzw. 44,1 Proz. aller Säuglinge im 1. Lebensjahr einmal oder dauernd ein Facialisphänomen hatten. Er hält es wie Gött und Phleps besonders im Säuglingsalter für recht inkonstant.

Ich selbst habe mit der gütigen Erlaubnis von Herrn Prof. M. v. Pfaundler die Krankengeschichten der Münchener Kinderklinik seit 1906 durchgesehen. Unter 54 Fällen, deren Tetanie auf Grund der Krankengeschichten unzweifelhaft anzunehmen ist, fand ich in 33 Fällen, d. h. in 61 Proz., das dauernde oder zeitweise Vorhandensein eines Facialisphänomens angegeben. Daß das Facialisphänomen übrigens große Schwankungen aufweist, und ein einmaliger negativer Befund belanglos ist, zeigen die Beobachtungen von Stöltzner und Thorspecken, nach denen das vorher positive Facialisphänomen nach einem eklamptischen Anfall für einige Zeit schwinden kann.

Erblichkeit. Ganz kurz**) seien noch die Befunde über das gleichzeitige Vorkommen des Facialisphänomens bei Eltern oder mehreren Geschwistern zusammengefaßt. Hierauf hat vor allem Hochsinger sein Augenmerk gerichtet, der dasselbe aber, wie oben bemerkt, stets als Zeichen einer Neuropathie auffaßt. Nach Hochsinger, der auch auf gleiche Erfahrungen von Kassowitz und Finkelstein***) hinweist, hatte die größere Anzahl der Mütter von Kindern, die ein positives Facialisphänomen hatten, gleichfalls ein solches; viel seltener fand er es bei den Vätern dieser Kinder.

Auch Escherich erwähnt, daß nicht ganz selten die Mütter und

*) Naturgemäß werden nur hier die Angaben der Forscher berücksichtigt, die wenigstens in beschränktem Maße einen Zusammenhang zwischen Facialisphänomen und Tetanie annehmen.

**) Es werden nur die wichtigsten Befunde hier angeführt.

***) Finkelstein weist auch darauf hin, daß die Mütter solcher Kinder oft ein positives Erbsches Phänomen aufweisen.

die Geschwister, die ein tetaniekrankes Kind in die Klinik bringen, gleichfalls ein Facialisphänomen oder auch andere tetanoide Erscheinungen aufweisen.

Ähnliches fanden v. Frankl-Hochwart, Loos, Neumann, Sperk und Thiemich, ferner auch Bouchut, Pott und Seeligmüller (letztere zit. nach Escherich). Auch Raudnitz konnte, wie er sagt, „einen gewissen Parallelismus“ zwischen Vorkommen des Facialisphänomens bei Müttern und Kindern herauslesen.

Peronaeusphänomen. Hiermit sind die wichtigsten Tatsachen über das Facialisphänomen berichtet. Ehe wir nun hierzu Stellung nehmen, wenden wir unsere Aufmerksamkeit dem zweiten Symptom der mechanischen Übererregbarkeit zu, das heute bei der Diagnose besondere Beachtung gefunden hat, dem Lustschen oder Peronaeusphänomen. Zwar sehen die erfahrenen Kliniker der älteren Periode schon im Facialisphänomen nur ein Symptom der allgemeinen mechanischen Übererregbarkeit der peripheren Nerven, so vor allem Escherich, ferner Heubner, Hochsinger, Ganghofner, Finkelstein, Loos, Ibrahim, Thiemich. Während es sich aber bei diesen um mehr oder minder verstreute Bemerkungen handelte, hat Lust das große Verdienst, kritisch die Bedeutung der mechanischen Übererregbarkeit der verschiedensten peripheren Nerven geprüft und schließlich die Untersuchung am Nervus peronaeus als die brauchbarste herausgefunden zu haben.

Die Prüfung auf das Peronaeusphänomen wird nach Lust so vorgenommen, „daß man den Unterschenkel des Kindes in die linke Hand legt und mit der Rechten den Nervus peronaeus neben oder noch besser etwas unterhalb des Capitulum fibulae mit dem Perkussionshammer beklopft. Bei vorhandener Erregbarkeit erfolgt eine kurze Abduktion und gleichzeitige Dorsalflexion des Fußes“. Das Wertvolle hieran ist, daß man bei Prüfung des Lustschen Phänomens vom Verhalten des Kindes (Schreien, Unruhe) bei weitem weniger abhängig ist als beim Chvostekschen Phänomen. Lust fand das Peronaeusphänomen bei Kindern mit manifester Tetanie oder kathodischer Übererregbarkeit in 97,4 Proz. positiv, während das Facialisphänomen an demselben Material nur in 43,4 Proz. positiv war. Lust ist aber in der Bewertung des Peronaeusphänomens sehr vorsichtig und spricht ihm nur für das erste Lebensjahr eine fast unbedingte diagnostische Bedeutung zu; da er es aber auch einige Male bei nicht galvanisch übererregbaren Säuglingen unter einem Jahr gefunden hat, handelt es sich hierbei seiner Ansicht nach nicht um ein pathognomonisches Zeichen, das dem Erbschen oder Trousseauschen Phänomen gleichwertig an die Seite zu setzen ist; in praxi könne man aber sagen, daß das Fehlen des Peronaeusphänomens die Tetanie so gut wie ausschließe. Dagegen betont er, daß jenseits des ersten Lebensjahres sein Wert schnell abnimmt, da er es z. B. im 2. und 3. Lebensjahre schon bei 25 Proz. der Kinder ohne galvanische Übererregbarkeit fand.

Lusts Ausführungen und Beobachtungen decken sich durchaus

mit dem, was Escherich in seiner Monographie andeutet, wenn er auf die größere Häufigkeit der mechanischen Übererregbarkeit der Extremitätennerven gegenüber der Extremitätenmuskulatur hinweist*).

Klose pflichtet Lust durchaus bei; auch er fand das Peronaeusphänomen in 97 bis 98 Proz. bei Tetanie positiv, aber nur im Säuglingsalter verwendbar.

Fischl dagegen bestreitet auf Grund von Untersuchung von 300 Fällen, daß sich das Peronaeusphänomen häufiger als das Facialisphänomen finde.

Langstein-Meyer sagen in der dritten Auflage ihres Buches: Säuglingsernährung usw. ganz kurz, daß das Peronaeusphänomen auch ohne Spasmophilie vorkomme, während das Facialisphänomen im Säuglingsalter pathognomonisch sei.

Ich selbst habe das Peronaeusphänomen nicht ganz so häufig gefunden wie Lust, doch scheint es mir in jedem Fall eine wichtige Bereicherung unserer diagnostischen Hilfsmittel zu sein, da es uns vom Schreien des Kindes unabhängig macht. Nur bei bestehenden Karpopedalspasmen ist die Untersuchung nicht durchführbar, aber auch nicht notwendig.

Zusammenfassung. Wenn wir nun auf Grund dieser Ausführungen zur Bedeutung des Facialis- und Peronaeusphänomens Stellung nehmen wollen, so müssen wir auch hier wieder meiner Ansicht nach scharf zwischen Anforderung der Praxis und pathognomonischer Bedeutung unterscheiden.

Für letztere erscheint es mir vollkommen gleichgültig, ob es sich um die mechanische Übererregbarkeit des Nervus facialis oder die eines anderen Nerven handelt; da liegt die Frage nur so, ob die mechanische Übererregbarkeit der Nerven an sich für den tetanischen Übererregbarkeitszustand pathognomonisch ist oder nicht. Für die Anforderung dieser Frage entfällt naturgemäß jeder Altersunterschied; denn rein theoretisch betrachtet, kann ein Symptom nicht in einem Alter pathognomonisch sein, im anderen nicht; in praxi kann dagegen sehr wohl ein Symptom in einem gewissen Lebensalter für eine bestimmte Krankheit nur deshalb als ein unbedingtes diagnostisches Zeichen anzusehen sein, weil die anderen Erkrankungen, bei denen es sonst noch gefunden wird, in dem betreffenden Alter fehlen.

Von diesem praktischen Gesichtspunkte aus kann man nur sagen, daß das Facialisphänomen und Peronaeusphänomen im Säuglingsalter für Tetanie fast pathognomonisch ist. Zu diesem Ergebnis komme ich wenigstens auf Grund der gesamten Literatur. Welches Symptom von beiden wertvoller ist, muß weitere Prüfung ergeben. Mir scheint es das Peronaeusphänomen zu sein, obgleich ich nicht so weit wie Lust gehe, daß ein Fehlen desselben im Säuglingsalter fast sicher Tetanie ausschließt.

---

*) Er spricht der muskulären Übererregbarkeit, wie die meisten Autoren, jede pathognomonische Bedeutung ab, obgleich er auch diese auf Nervenreizung zurückführt.

Bei älteren Kindern ist man wohl nicht berechtigt, auf Grund eines isolierten Facialis- oder Peronaeusphänomens klinisch eine latente Tetanie anzunehmen.

Eine andere Frage ist es, ob die mechanische Übererregbarkeit vom theoretischen Standpunkt aus nicht stets das Vorhandensein eines tetanoiden Zustandes andeutet, und ob nicht in diesem Sinne, gewissermaßen als eine Kombination, das häufige Vorkommen derselben bei Neuropathie, Epilepsie und Hysterie zu erklären ist.

Wir müssen auch diese Frage noch offen lassen, bis wir die Pathogenese der Tetanie erörtert haben; vor allem ist hierzu auch die Klärung der Beziehungen zwischen Tetanie und Neuropathie, sowie zwischen Tetanie und Epilepsie nötig.

Nur sei nochmals hier auf die von der Mehrzahl der Autoren gefundene Tatsache hingewiesen, daß die Häufigkeit der mechanischen Übererregbarkeit der Häufigkeit der Tetanie parallel geht und beide gleichmäßig dem Einfluß der Jahreszeit unterworfen sind. Eine auffällige Tatsache ist es ferner, daß die Entfernung der Nebenschilddrüsen sowohl beim Menschen wie beim Tiere zur Steigerung der mechanischen Erregbarkeit führt (Biedl u. a.).

Trousseausches Phänomen. Schlesingersches Beinphänomen. Was das Trousseausche Phänomen anbetrifft, so hat die Forschung der letzten Jahre wenig zur Vertiefung seiner Auffassung beigetragen. Pool und Alexander konnten das Trousseausche Phänomen durch stärkstes Hochheben des Oberarms für die Dauer von 2 bis 3 Minuten hervorrufen (also Zerrung des Plexus brachialis), wobei — und das ist wichtig — der Radialpuls voll erhalten blieb. Wenn auch v. Frankl-Hochwart schon durch Ausschaltung des Gefäßbündels im Sulcus bicipitalis nachgewiesen hatte, daß an der Auslösung des Trousseauschen Phänomens nur die Nerven beteiligt sind, erscheint dieser neue Beweis doch nicht unwichtig, vor allem da diese Anschauung durchaus noch nicht allgemein geteilt wird.

Über das Wesen des Trousseauschen Phänomens ist bisher keine völlige Einigung erzielt worden. Thiemich sieht in ihm auch ein Zeichen der mechanischen Nervenüberregbarkeit. Dagegen betrachten v. Frankl-Hochwart, Schlesinger und Escherich das Trousseausche Phänomen als einen, freilich nur der Tetanie eigentümlichen Reflexvorgang. Von v. Frankl-Hochwart u. a. ist mit Sicherheit ein doppelseitiges Trousseausches Phänomen bei Druck auf einen Arm beobachtet worden.

Sehr interessant und beachtenswert sind in dieser Hinsicht die Ausführungen, die Schlesinger schon im Jahre 1892 über das Wesen des Trousseauschen Phänomens gemacht hat und die allzusehr der Vergessenheit anheimgefallen sind. Es würde zu weit führen, auf Einzelheiten seiner Ausführungen einzugehen. Er kommt zu der Annahme, daß die Entstehung des Trousseauschen Phänomens letzten Endes auf eine gesteigerte zentrale Erregbarkeit im Rückenmark oder Gehirn zurückgeht, und daß zu seiner Auslösung gleichzeitig eine ge-

steigerte Erregbarkeit der sensiblen und motorischen Nerven (also der zentripetalen und zentrifugalen Bahnen) notwendig ist.

Ein Analogon zu dem Trousseauschen Phänomen bildet das Schlesingersche (Poolsche)*) Beinphänomen, obwohl der Entdecker selbst im Gegensatz zu Alexander und Schönborn in beiden Erscheinungen nicht ganz das prinzipiell Gleiche sehen will.

Beugt man den Oberschenkel eines Tetanikers bei gestrecktem Knie — also ähnlich wie beim Lasègue — stark im Hüftgelenk**), so tritt bei erhaltenem Fußpuls ein Streckkrampf der Beinmuskulatur auf. Der Fuß steht dabei bald in extremer Supination, bald Pronation und Adduktion. Die Zehen sind bald gespreizt und gestreckt, bald gespreizt und gebeugt, manchmal auch nicht gespreizt (Alexander, Schlesinger).

Bei Erwachsenen ist das Beinphänomen, das bisher nur bei Tetanie gefunden wurde, meist von Parästhesien begleitet.

Schlesinger vertritt auch hier die Auffassung, daß die mechanische Reizung und Zerrung des Nervus ischiadicus sich mit Reflexvorgängen verbindet. Denn einmal seien auch andere Nerven (N. cruralis), die nicht gezerrt würden, daran beteiligt, dann habe er auch einmal ein Überspringen auf die andere Seite beobachtet.

Alexander konnte es wohl durch Druck auf dem N. ischiadicus, dagegen nur unvollkommen durch Umschnürung des Beines auslösen.

Während Alexander das Beinphänomen bei tetanischen Säuglingen vermißte, hat Schlesinger es selbst bei 4 Kindern mit manifester Tetanie beobachtet und berichtet über weitere Beobachtungen von Gottlieb, Gießner und Knöpfelmacher. Demnach ist es als ein weiteres Symptom der kindlichen Tetanie unter die anderen einzureihen. Ob es sich auch bei latenter Tetanie der Kinder findet, darüber fehlen Angaben***).

---

*) Während Schlesinger das Phänomen 1910 selbständig beschrieb, hat Pool ähnliches schon 1906 in Amerika beobachtet, ohne daß dies in Europa Beachtung fand.

**) Auch beim Aufsetzen mit durchgestreckten Knien ist das Phänomen auslösbar.

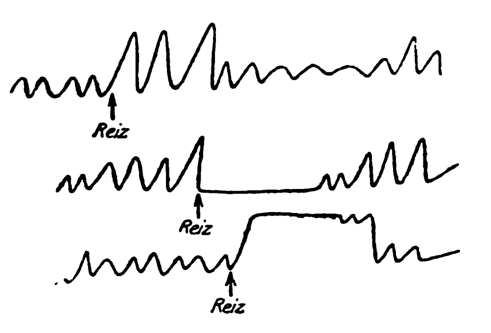
***) Ganz kurz sei hier noch die mechanische Übererregbarkeit der Muskeln (blitzartige Zuckungen beim Beklopfen) erwähnt, weil neuerdings von einigen Autoren, z. B. von Peritz, dieser Erscheinung größeres Gewicht beigelegt worden ist, wie dies schon früher Loos und Ganghofner getan haben. Peritz glaubt im Gegensatz zu Escherich (siehe oben), der eine Übererregbarkeit der feinsten Nervenendigungen annimmt, daß es sich um eine tetanische Veränderung der Muskelsubstanz handelt. Obwohl diese Annahme manches für sich hat — es kommt bei der Tetanie auch zu einer Verarmung der Muskulatur an Erdalkalien (Aschenheim) —, so kann diesem Symptom vorerst deshalb nur wenig Bedeutung beigelegt werden, weil bekanntlich bei den verschiedensten Erkrankungen eine mechanische Muskelübererregbarkeit beobachtet wird (Neurasthenie, Tuberkulose). Vielleicht bringt die Forschung späterer Jahre unter Berücksichtigung der endrokrinen Drüsen und des gesamten Salzstoffwechsels eine befriedigende Aufklärung.

Verschiedene Latenzsymptome. Über das Hoffmannsche Phänomen, das Auftreten von Parästhesien beim Beklopfen oder der elektrischen Reizung sensibler Nerven ist Escherichs Ausführungen kaum etwas hinzuzufügen. Naturgemäß beruht seine Feststellung bei Säuglingen nur auf Schlüssen aus dem Verhalten des Kindes. Bei älteren Kindern ist es nach Peritz häufig; so hat Herbst bei einem 12 Jahre alten Knaben das Auftreten des Hoffmannschen Symptoms beschrieben (als Kind „Zahnkrämpfe", nunmehr seit dem 11. Lebensjahre tetanische Erscheinungen).

Über das Uffenheimersche Tetaniegesicht (einem kniffligen, starren Ausdruck der mimischen Muskulatur, der wohl auf geringfügigen Dauerspasmen beruht), liegen neuere Beobachtungen nicht vor. Meiner Erfahrung nach ist es nicht so häufig, daß man es als ein wertvolles Latenzsymptom betrachten könnte.

Eine neue Beobachtung hat 1914 Masslow veröffentlicht. Nach seinen Untersuchungen erfolgt bei tetanischen Kindern auf psychische, bzw. taktile Reize hin häufig ein kurzes Aussetzen der Atmung entweder bei der Inspiration oder Exspiration; es handelt sich hier um den Nachweis des Dauerzustandes, der im manifesten Zustand der in- und exspiratorischen Apnoe zugrunde liegt. Besser als Worte kennzeichnen die 3 nachfolgenden Atmungskurven den Befund von Masslow, die er bei Berührung mit einer Nadel erhielt:

1. normales Kind:
2. expiratorischer Atemstillstand:
3. inspiratorischer Atemstillstand:



Masslow fand diese pathologische Atemkurve in 20 Fällen mit elektrischer Übererregbarkeit. In 2 Fällen, bei denen sonst nichts für Tetanie sprach, traten Zeichen desselben später anläßlich einer fieberhaften Erkrankung auf. Masslow sieht in dieser Veränderung der Atmungskurve ein wichtiges Latenzsymptom der Tetanie. Im Anschluß hieran sei darauf hingewiesen, daß schon 1898 H. F. Müller eine Übererregbarkeit des N. phrenicus nachgewiesen hat, die sich in vertieften und aussetzenden Inspirationen zeigte.

Schließlich soll noch kurz das Zungenphänomen erwähnt werden, das F. Schultze 1911 bei Erwachsenen beschrieben hat. Er sagt:

„1. Bei der Tetanie der Erwachsenen findet sich ein eigentümliches Verhalten gewisser Muskeln gegenüber direkten mechanischen Reizen; ob regelmäßig und ob auch beim Säugling, muß noch festgestellt werden.

2. Dieses eigentümliche Verhalten besteht in einer Nachdauer der

durch direkte mechanische Reize gesetzten Kontraktionen. Besonders auffällig und regelmäßig ist die bei solchen Personen eintretende Dellenbildung der Zunge (Zungenphänomen) usw."

Manifeste Tetanie.

Fließende Übergänge führen von dem latenten Krankheitszustand zu den manifesten Krankheitserscheinungen, die für kurze oder längere Zeit wie die Eruption eines Vulkans das Bild beherrschen und von den die sogenannten Karpopedalspasmen der Krankheit den Namen gegeben haben. Die meisten dieser Erscheinungen sind mehr oder weniger vorübergehender Natur.

Karpopedalspasmen, Eklampsie, Laryngospasmus. Über die drei Kardinalsymptome der manifesten Tetanie: Karpopedalspasmen, eklamptische Krämpfe, Laryngospasmus ist klinisch im ganzen wenig Neues aus den letzten Jahren zu berichten. Im allgemeinen werden die tetanischen tonischen Krämpfe als durchaus pathognomonisch angesehen. Birk erwähnt einmal kurz, daß er bei „echter Epilesie"*) typische Geburtshelferhandstellung beobachtet habe.

Daß nur ein gewisser Prozentsatz der Konvulsionen tetanischer Natur ist, haben wir schon bei der Besprechung der physiologischen Spasmophilie hervorgehoben. Wie groß dieser Prozentsatz ist, ist schwer festzustellen. Potpetschnigg glaubt, daß nur ein kleiner Teil der eklamptischen Krämpfe tetanischer Natur sei, andere Autoren, wie Stöltzner, sind der entgegengesetzten Meinung.

Erwähnenswert ist auch, daß ganz im Gegensatz zu der Ansicht von Stöltzner, der u. a. hierin einen Unterschied zwischen menschlicher und tierischer Tetanie sieht, v. Frankl-Hochwart, Phleps bei Erwachsenen, Zybell bei 2 Kindern (mimische Muskulatur) feinschlägige Zuckungen beobachtet haben. In den Zybellschen Fällen bestand gleichzeitig ein intensiver, kleinschlägiger Tremor der Hände und der Füße.

Der Druck der Lumbalflüssigkeit kann im eklamptischen Anfall erhöht sein, ohne daß cytologische Veränderungen gefunden werden. (Ibrahim, Eckert bei Keuchhustenkrämpfen.)

Was den Laryngospasmus anbetrifft, so halten Kassowitz und seine Schule nach wie vor an der Lehre fest, daß dieser nichts mit der Tetanie im engeren Sinne zu tun habe, sondern eine nervöse Erscheinung der Rachitis sei.

Im allgemeinen wird aber wohl heute die von Loos zuerst ausgesprochene Lehre anerkannt, die im Stimmritzenkrampf ein Symptom der Tetanie sieht.

Es ist nicht ganz unwichtig hervorzuheben — obschon es in jedem Lehrbuch, so in dem von Heubner, Finkelstein, Feer (Ibrahim) erwähnt wird —, daß der Laryngospasmus, wenn auch selten, bei anderen Erkrankungen vorkommen kann. Solche Fälle sind von

*) Siehe unten.

Baginsky, Escherich, Ganghofner, Heubner, Birk, Pexa, Potpetschnigg u. a. beschrieben worden. Die nichttetanischen Glottiskrämpfe treten vor allem bei organischen Gehirnerkrankungen und Epilepsie*) auf.

Das, was kurzerhand als Laryngospasmus bezeichnet wird, zerfällt bekanntlich (Hochsinger, Kassowitz, Finkelstein, Ibrahim, Thiemich u. a.) in zwei, manchmal deutlich zu trennende Krampfbilder; einmal kennen wir den isolierten Krampf der Glottismuskulatur in Schlußstellung bei krampfhaften Inspirationsanstrengungen der übrigen Atmungsmuskulatur — inspiratorische Apnoe — und ferner den ohne diesen Glottiskrampf oder mit ihm kombiniert auftretenden Stillstand der gesamten Atemmuskulatur (Brustkorb, Zwerchfell) in Exspirationsstellung, wie er von Kassowitz als exspiratorische Apnoe beschrieben worden ist.

Auf eine eingehende Schilderung kann wohl bei den vorhandenen ausführlichen Darstellungen verzichtet werden (vgl. Hochsinger, Escherich, Gött u. a.).

Die exspiratorische Apnoe tritt oft ohne jeden Vorboten ein, vor allem können bei der reinen Form die krähenden Inspirationen fehlen, die den inspiratorischen Glottiskrampf meist ankünden. Von der exspiratorischen Apnoe von Kassowitz zum Tetanus apnoicus, wie ihn Elsässer und Escherich geschildert haben (Starre der gesamten Atemmuskulatur) scheint mir nur ein Schritt zu sein**).

Vegetatives Nervensystem. Herztod. Sehr häufig erfolgt im Zustand der exspiratorischen Apnoe, und zwar oft zu Beginn derselben (Escherich) der Tod der Kinder. Während Kassowitz, Baginsky und Hochsinger***) diesen Tod im allgemeinen als Folge des Atemstillstandes auffassen, ist heute die allgemeine Meinung mehr dafür, einen Herztod anzunehmen, wie dies schon Pott und Escherich ausgesprochen haben (Ganghofner, Stöltzner, Langstein, Langstein-Meyer, Birk, Gött). Etwas zurückhaltender spricht sich Fischl aus, der den Herztod nur für einen Teil der Fälle gelten lassen will. Im allgemeinen hat aber auch er beim Tod während des laryngospastischen Anfalls Erstickungserscheinungen vermißt, in zwei Fällen aber ein — wie er annimmt — durch diese bedingtes sekundäres Ödem der aryepiglottischen Falten beobachtet.

Die Frage des Herztodes führt zur Besprechung des Krampfzustandes der glatten Muskulatur, also der Übererregbarkeit des vegetativen Nervensystems, dem zum Teil auch schon die Kehlkopfmuskulatur untersteht.

*) Über die Beziehungen von Epilepsie und Tetanie wird, wie wiederholt erwähnt, noch späterhin gesprochen werden. Die relative Häufigkeit des Laryngospasmus bei Epilepsie (vor allem Heubners Beobachtungen) beruhen vielleicht nicht auf Zufall.

**) S. St. 35 Untersuchungen von Masslow.

***) Diskussionsbemerkung auf der Versammlung der Ges. f. Kinderheilkunde in Karlsbad.

Während noch Escherich und mit ihm die meisten Autoren seiner Zeit kurzweg von einer Synkope des Herzens bei exspiratorischer Apnoe gesprochen haben, also von einem nicht näher definierten Herzstillstand, verdanken wir Ibrahim die Einführung des Begriffes Herztetanie. Damit erweitert sich meines Erachtens das Gebiet des Herztodes, da damit alle plötzlichen Todesfälle durch Herzstillstand bei Tetanie in den Bereich der Betrachtung gezogen werden, die vielleicht häufiger sind, als gewöhnlich angenommen wird. Wieweit alle plötzlichen Todesfälle im Säuglingsalter überhaupt damit zur Tetanie in Beziehung treten, entzieht sich vorerst noch der Entscheidung (Thiemich, Ganghofner, Richter [Diskusion], Grosser-Betke).

Ibrahim spricht sich auf Grund klinischer Beobachtung und Sektionsbefunden dahin aus, daß in einem Teil der plötzlichen Todesfälle bei Tetanie das Versagen des Herzens als ein primäres Tetaniesymptom, das den übrigen manifesten Symptomen durchaus gleichwertig ist, zu betrachten ist. Da auch sonst bei der Tetanie eine Übererregbarkeit des Vagus nachzuweisen ist, vermutet er, daß auch beim primären Herztod des Tetanikers häufig eine Vagusreizung vorliegt. Reizung des Herzvagus führt bekanntlich zum Stillstand in Diastole. In zwei von drei Fällen von Herztod fand er entsprechend dieser Vermutung das Herz in Diastole.

Ibrahim — das muß betont werden, weil Mißverständnisse schon in der Literatur zu finden sind — sagt ausdrücklich, daß von einem Herztetanus, dessen Vorkommen von Physiologen überhaupt bestritten wird, nicht die Rede sei; vielmehr handelt es sich nur um die, der Übererregbarkeit der peripheren Nerven entsprechende Reaktion der Herznerven, die zu einer Störung der Herztätigkeit bzw. zum Stillstand des Herzens führen kann.

Von H. Curschmann und Langstein-Meyer sind ferner Anfälle bei der Tetanie beschrieben worden, die einer Angina pectoris ähnelten. Finkelstein sah bei Tetanie im Anschluß an eine Magenspülung eine Tachykardie mit 200 Pulsen von mehrstündiger Dauer auftreten. Viereck erwähnt ähnliches, Falta-Kahn haben bei einer Anzahl ihrer Patienten (Erwachsene) Herzerscheinungen beobachtet; alles dies sind Befunde, die eine erwünschte Ergänzung zu den von Ibrahim geschilderten Herztetanie darstellen.*)

Während H. F. Müller 1898 wohl eine elektrische Übererregbar-

*) Diese Beobachtungen legen an sich schon den Gedanken nahe, daß sämtliche das Herz versorgenden Nerven bei der Tetanie in einem Zustand gesteigerter Erregbarkeit sein können, was auch schon Ibrahim in Erwägung gezogen hat.

Hierfür spricht auch eine kürzlich veröffentlichte Beobachtung von Schwenke (Monatsschr. f. Kinderheilk. 14. 1916. S. 191). Bei einem tetanischen Kinde fand sich eine anfallsweise auftretende hochgradig erregte Herzaktion bei fast unverändertem Rythmus (enorme Palpitationen bei mäßig gesteigerter Frequenz). Dieselben werden von Schwenke als Folge einer Akzeleranerregung, bzw. Reizung gewisser Vagusfasern oder eine Erregung des autonomen Herzzentrums gedeutet.

keit des N. phrenicus, nicht aber eine solche des Vagus und Sympathicus nachweisen konnte und dementsprechend eine Beteiligung des Herzens an der Tetanie ablehnte, konnte Morgenstern, von Ibrahims Befunden angeregt, 1914 Veränderungen am Elektrokardiogramm tetanischer Säuglinge nachweisen, eine Tatsache, die für die Richtigkeit der Ibrahimschen Anschauung spricht.

Ibrahim führt einige Ursachen an, die das Eintreten der Herztetanie besonders begünstigen, so schwere Atemkrämpfe, starke Füllung des Magens mit dadurch bedingter Lageveränderung des Herzens, Bauchlage und Hyperplasie der Thymusdrüse (Status thymico-lymphaticus).

Herztod und St. thym.-lymph. Damit berühren wir einen sehr umstrittenen Punkt in der Genese des Herztodes bei Tetanie, mag es sich nun um einfache Synkope im Anschluß an exspiratorische Apnoe oder um eine Herztetanie (Ibrahim) handeln.

Schon 1902 wurde auf der 19. Versammlung der Ges. f. Kinderheilkunde in Karlsbad hierüber diskutiert. Während damals Escherich und Rauchfuß sowie auch Ganghofner für die Bedeutung des Status thymico-lymphaticus eintraten, lehnten Kassowitz und Hochsinger jeden Einfluß desselben ab. Auch Thiemich mißt demselben keine Bedeutung für die Entstehung von plötzlichen Todesfällen bei. Ibrahim, Wieland, Triboulet-Harvier berichten aber über positive Sektionsbefunde. Mir scheint Ibrahim das Richtige zu treffen, wenn er, wie oben erwähnt, den Status thymico-lymphaticus zwar nicht als Conditio sine qua non, wohl aber als begünstigendes Moment für den Herztod des Tetanikers ansieht. Diese Anschauung findet ihre Stütze — das sei hier schon erwähnt — noch in den Beziehungen, die zwischen Habitus lymphaticus, exsudativer Diathese und Tetanie bestehen (Escherich, Finkelstein, Gött); hierauf haben auch vor allem Moro und Moro-Kolb aufmerksam gemacht. Sie fanden bei 31 Proz. aller Ekzemkinder Zeichen von Tetanie.

Vasomotor. Störungen. Relativ wenig ist über vasomotorische bzw. angioneurotische Störungen bei der Tetanie des jüngeren Kindes bekannt. Escherich und Viereck erwähnen Erytheme und Dermographismus*).

Bei Schilderung des typischen eklamptischen Anfalls wird häufig auf plötzliches Erblassen hingewiesen, und Gött spricht in diesem Zusammenhange ausdrücklich von Gefäßkrämpfen**).

*) Bei Erwachsenen erwähnen Falta-Kahn und Phleps dieselben Erscheinungen, ferner plötzlichen Farbwechsel, Urticaria und ähnliches, was mit vasomotorischen Störungen in Zusammenhang steht.

**) Hirsch und Schneider berichten neuerdings in der Monatsschr. f. Kinderheilk. 15. 1918. S. 181 über „Dünndarmgeschwüre als Erscheinungsform der Spasmaphilie". Dieselben wurden bei der Autopsie eines Falles von Bronchotetanie gefunden. Verf. nehmen an, daß lokale Darmgefäßspasmen zu Ischämie der zugehörigen Schleimhautbezirke führen können. Infolge dessen kann es an besonders empfindlichen Stellen, z. B. den Peyerschen Platten, unterstützt durch sekundäre Bakterieneinwanderung zur entzündliche Nekrose kommen (vgl. die modernen Theorien über die Pathogenese des Magengeschwüres).

Am wichtigsten scheinen mir in dieser Hinsicht die Bedeutung der Ödeme des Hand- und Fußrückens zu sein, die in einzelnen Fällen sich über die ganze Streckseite der Extremitäten ausdehnen können. Von den meisten Autoren, so Escherich, Pineles, Phleps, Lederer, Ibrahim, werden diese als angioneurotisch, nicht als mechanisch angesehen. Phleps betont besonders, daß diese Ödeme die Extremitätenkrämpfe längere Zeit überdauern können. Für ihre angiospastische Natur spricht auch die von Pineles hervorgehobene Tatsache, daß bei tetanischen Erwachsenen dementsprechend ein Ödem des Gesichtes (gedunsenes Gesicht) beobachtet wird.

Einen bedeutend breiteren Raum nimmt die Beteiligung der Vasomotoren an der Tetanie der älteren Kinder und Erwachsenen ein (Stheeman, Falta-Kahn, Peritz). Vor allem der erstere hat in seiner Studie über die Spasmophilie der älteren Kinder auf die häufige Kombination — um vorsichtig zu sprechen — von vasomotorischem und latent tetanischem Symptom hingewiesen. Er spricht in diesem Zusammenhange von einer Anaemia spastica (plötzliches Erblassen, Farbenwechsel usw.). Er sieht hierin, wie in anderen Störungen des vegetativen Nervensystems (Darmspasmus, Enuresis, Enteralgie) — bei Kombination derselben mit den Latenzsymptomen der Tetanie — Äquivalente der frühinfantilen tetanischen Krämpfe. Wie dem auch sei, jedenfalls ist der Zusammenhang von Latenzzeichen der Tetanie mit Angiospasmen usw. erhöhter Aufmerksamkeit wert.

Schließlich sei im Zusammenhang mit den vasomotorischen Störungen darauf hingewiesen, daß von verschiedenen Autoren, so von Escherich und Luttwig, auf die auffallend starken Schweißausbrüche bei tetanischen Kindern aufmerksam gemacht worden ist*).

Broncho-Tetanie. Es gibt kaum ein Gebiet des vegetativen Nervensystems, das sich nicht an der Tetanie beteiligen kann. Freilich sind die Beobachtungen hierüber bisher nur vereinzelt und haben erst in der letzten Zeit eine systematische Bearbeitung gefunden (Ibrahim, Lederer, Viereck, J. Bauer, Falta-Kahn u. a.).

In der neuesten Zeit hat die Beteiligung der Lungen besonderes Interesse erregt. Zwar hatte schon Popper 1895 einen Fall von hochgradiger Atemnot bei einem $3^1/_2$ jährigen tetanischen Kinde (60 bis 70 Atemzüge in der Minute) veröffentlicht. Escherich und Finkelstein haben ähnliches beobachtet**). Ibrahim erwähnt eine merkwürdige

*) Auf ähnliche Beobachtungen bei Erwachsenen ist schon hingewiesen. Eigenartige Beobachtungen, die auch hierher gehören, hat Peritz bei Erwachsenen mit anodischer Übererregbarkeit gemacht. Er fand bei solchen Menschen, die übrigens in 80 Proz. auch ein Facialisphänomen hatten, recht häufig eine Hypertonie der peripheren Arterien, die nach seiner Ansicht oft zu einer falschen Diagnose (jugendliche Arterienverkalkung) führt. Auch hatten diese Menschen häufig Pulsverlangsamung, kalte Hände und Füße. Asherscbes Phänomen, Pulsus respiratorius.

**) Von Escherich, Guleke u. a. wird bei der operativen und experimentellen Tetanie als häufiger Befund eine starke Dyspnoe erwähnt (kolossal keuchende Atmung. Guleke).

Störung des Atemmechanismus; Ein- und Ausatmung war gleichmäßig vertieft (Pendelrhythmus). Auch Fischl hat Störungen der Atmung beobachtet, Phleps und Falta-Kahn sprachen ganz allgemein von Dyspnoe und Störung des Atemmechanismus bei Tetanie.

Alle diese Beobachtungen waren aber nur vereinzelte Tatsachen, bei denen vor allem der Mechanismus unbekannt blieb, ob es sich um zentral bedingte Vorgänge oder um Krämpfe der Bronchialmuskulatur handele. Nur Kassowitz spricht ganz allgemein bei der Abhandlung der nervösen Symptome der Rachitiker, zu denen seiner Ansicht nach fast alle spasmophilen Symptome gehören, davon, daß das chronische Asthma der Rachitiker auf einen Krampf der Bronchialmuskulatur oder auf eine vasomotorisch bedingte Schwellung der Bronchialschleimhaut bzw. auf eine Kombination von allen beiden zurückgehe.

Wenn Kassowitz, hierauf fußend, Prioritätsansprüche gegenüber Lederer geltend macht, erscheint dies doch recht anfechtbar. Jedenfalls bleibt die Tatsache bestehen, daß Lederer, unbeschadet aller früheren guten Einzelbeobachtungen, uns als erster klar und deutlich das Bild der Bronchotetanie gezeichnet hat. Seine Veröffentlichung gründet sich auf 6 Fälle, die alle gestorben sind. Er gibt ungefähr folgendes klinisches Bild:

Neben den übrigen tetanischen Symptomen, die aber zeitweise völlig fehlen können, wird das Krankheitsbild beherrscht von einer stark beschleunigten, angestrengten und keuchenden Atmung, die häufig mit Nasenflügelatmung und mit inspiratorischen Einziehungen des Brustkorbs einhergeht. Die physikalische Untersuchung ergibt eine umschriebene Dämpfung meist in den Rückenpartien, die scharf abgrenzbar ist. Ferner ein vikariierendes Emphysem mit dadurch bedingtem Tiefstand der Lungengrenzen. Über der Dämpfung besteht Bronchialatmung; meist, aber nicht immer, ist vor allem in den Randteilen der Dämpfung klein- und mittelblasiges Rasseln zu hören. Die Temperatur ist fast stets erhöht.

Der Zustand kann unverändert bis zum Tode dauern, kann aber auch kürzere oder längere Remissionen aufweisen.

Die Differentialdiagnose ist gegenüber einer Bronchopneumonie sehr schwierig. Nach Lederer ist eine sichere Entscheidung — Verdacht erwecken wohl schon die begleitenden anderen tetanischem Symptome — nur durch das Röntgenbild, bzw. vor dem Röntgenschirm möglich, bei dem sich bei der Bronchotetanie infolge der gleich zu besprechenden Lungenveränderungen nur eine unscharf begrenzte Verschleierung der befallenen Lungenpartien findet, während bei der Lungenentzündung sich der Schatten scharf gegen die Umgebung abhebt.

Auch die Differentialdiagnose gegen das Bronchialasthma und die asthmatische Bronchitis ist nicht ganz einfach. Sie beruht, wie Lederer ausführt, auf dem Vorhandensein einer Dämpfung bei der Bronchotetanie, in der Wirkungslosigkeit der Adrenalin-Therapie und dem Fehlen der Eosinophilie bei dieser Krankheit. Letztere beiden Unter-

scheidungsmerkmale sind sicherlich aber von nicht ausschlaggebender Bedeutung, da beides, Adrenalinwirkung wie Eosinophilie, auch bei der asthmatischen Bronchitis vermißt werden kann.

Viel charakteristischer als der klinische Befund ist der von Lederer erhobene Sektionsbefund, der auch den Röntgenbefund erklärt. Die Sektionen ergaben durchwegs atelektatische Herde mit völligem Aneinanderliegen des Endothels, ohne jede Spur von entzündlicher Reizung, ein Ödem in den benachbarten Bronchien und vikariierendes Emphysem der übrigen Lunge. Lederer stellt sich vor, daß der Krampf der Bronchialmuskeln zu dem Verschluß kleinster Bronchialäste führt; dauert dies länger an, so wird die in den Alveolen eingeschlossene Luft resorbiert und diese werden atelektatisch. Weiterhin kommt es durch Blut- und Lymphstauung zu einem sekundären Ödem in dem Lumen der benachbarten Bronchien*).

Lederer hat schon angedeutet, daß bei eingehenderer Kenntnis des Krankheitsbildes auch leichtere, nicht voll ausgebildete Fälle zur Beobachtung kommen würden. Rietschel hat nun einen solchen Fall veröffentlicht, bei dem klinisch ihm vor allem die „hochgradigste, mit starken Angstgefühlen und Zyanose gepaarte Dyspnoe auffiel, die er in dieser Weise bei gewöhnlicher Pneumonie nicht beobachtet hatte". Auch ich kannte das Kind, und muß sagen, daß das gesamte Krankheitsbild, insbesonders die anfallsweise gesteigerte Atemnot recht auffällig war; Latenzsymptome der Tetanie waren vorhanden. Unter antitetanischer Behandlung erfolgte Heilung. Das Wichtigere scheint mir aber zu sein, daß Rietschel betont, es müsse stets ein Krampfzustand der gesamten Bronchialmuskulatur bestehen, und die Atelektasenbildung sei nur eine Folge des Dauerkrampfes in besonders stark beteiligten oder ungünstig gelagerten Lungenteilen (Rücken), eine Anschauung, die in der Publikation von Lederer nicht recht zum Ausdruck kommt. Ähnlich wie Rietschel hat sich auch Ranke geäußert. Ist diese Annahme berechtigt, so kann die Dämpfung und der Röntgenschatten, auf den Lederer der Bronchopneumonie gegenüber differentialdiagnostisch den größten Wert legt, naturgemäß auch fehlen.

Rietschel hält es weiterhin für möglich, daß ein Teil der asthmatischen Bronchitis auf Bronchotetanie beruht. Rosenstern erwähnt, daß er bei Bronchialasthma häufig das Erbsche Phänomen und Krämpfe beobachtet habe. Curschmann hat eine ähnliche Anschauung wie Rietschel für das, mit Tetaniesymptomen kombinierte, Asthma der Erwachsenen angesprochen, da er in einem Falle von der Kalktherapie gleichzeitig einen günstigen Einfluß auf die asthmatischen und tetanischen Erscheinungen gesehen hat.

Zurückhaltender spricht sich gegenüber dieser Erweiterung des Ledererschen Krankheitsbildes Wieland aus. Er möchte lieber, wie

*) Es sei auf das Vorkommen von Ödemen an den Extremitäten, in der Lunge und im Gehirn (siehe unten) bei Tetanie hingewiesen. Es handelt sich hier möglicherweise um keine ganz nebensächliche Erscheinung, besonders wenn man an die Störung des Salzstoffwechsels denkt.

dieser, an der scharfen Trennung von asthmatischer Bronchitis, bzw. Asthma, und Tetanie festhalten. Er hat einen dem Rietschelschen sehr ähnlichen Fall beobachtet (Anfälle von Dyspnoe, Tetanie), wo die Sektion nachher nur ein Emphysem ergab. Wieland nimmt an, daß hier eine einfache Kombination von Tetanie und asthmatischer Bronchitis vorlag. Natürlich kann aber diesem Emphysem wiederum eine Folge eines Bronchialmuskelkrampfes gewesen sein, der nicht zur Atelektasenbildung geführt hat. Wieland hebt weiterhin Lederer gegenüber hervor, daß auch das Röntgenbild zu Irrtümern Veranlassung geben kann. Kleinste bronchopneumonische Herde ergaben bei einem von ihm beobachteten tetanischen Kinde einen ähnlichen verwischten Schatten wie Atelektasen, so daß irrtümlicherweise die Diagnose auf Bronchotetanie gestellt wurde. Wieland erkennt aber trotzdem die Berechtigung des Krankheitsbegriffes der Bronchotetanie an und berichtet über einschlägige Fälle.

Sektionsbefunde von Bronchotetanie sind ferner von Oberndorfer und Breuning veröffentlicht worden.

Überblickt man das vorliegende Material, so kann man wohl sagen, daß an dem Vorkommen der Bronchotetanie mit einem wohl charakterisierten Sektionsbefund nicht zu zweifeln ist. Dagegen bleibt für die Festlegung der klinischen Diagnose und vor allem für die Frage der Beziehung zur asthmatischen Bronchitis der Forschung noch ein weites Feld. Wahrscheinlich scheint auch hier die Annahme, daß es sich stets um einen Krampf der gesamten Bronchialmuskulatur handelt und die Atelektasenbildung nur eine Folgeerscheinung sekundärer Natur ist.

Magen-Darmkanal. Über die Beteiligung des Magendarmtraktus ist bisher beim Kinde wenig bekannt: bei Erwachsenen haben vor allem Falta-Kahn auf seine lebhafte Mitbeteiligung hingewiesen. Sie sagen wörtlich: „In einigen Fällen bestand schon seit längerer Zeit ein Magen- oder Darmleiden, in der Mehrzahl der Fälle traten aber Störungen der Magen-Darmfunktionen erst mit dem Ausbruch der Tetanie auf, in manchen Fällen war sogar unverkennbar, daß erst der tetanische Anfall solche Änderungen der Funktionen herbeiführte.“ Sie sprechen daher direkt von der Tetanie des Magen-Darmkanals. Betreffs Einzelheiten muß auf die Arbeit selbst hingewiesen werden, in der überhaupt ein erstaunlich reiches Material über die Tetanie des vegetativen Nervensystems beim Erwachsenen gesammelt ist.

Beim Säugling sind mir nur die Beobachtungen von Köppe und Ibrahim über Tetanie des Rectums, des Sphincter ani und über Schluckkrämpfe des Ösophagus bekannt.

Köppe beschreibt das typische Krankheitsbild der spastischen Obstipation bei Tetanikern und betont, daß er mit Extractum Belladonnae neben Phosphor-Lebertran in allen solchen Fällen guten Erfolg gehabt habe.

Ibrahim, der sich sehr vorsichtig ausdrückt, nimmt an, daß ein Teil der als Colica flatulenta beschriebenen Fälle auf einer tetanischen

Contractur des Sphincter ani beruht. Die Einführung eines Darmrohres hat auf derartige Fälle einen günstigen Einfluß. Ibrahim weist aber darauf hin, daß sowohl im Schließmuskel des Afters wie in der Speiseröhrenmuskulatur auch quergestreifte Muskelfasern zu finden sind.

Übrigens haben schon Ganghofner und Fischl, freilich in anderem Zusammenhang, von der Häufigkeit der Verstopfung bei der Tetanie gesprochen (nach Ganghofner in 15 Proz.)*).

Über Beteiligung des Pylorus liegen beim Säugling im Gegensatz zum Erwachsenen (Falta-Kahn (Röntgenbilder); Curschmann) keine Beobachtungen vor. Burnett (zit. nach Thorspecken) will entsprechend der Magenektasie der Erwachsenen in 4 Fällen bei tetanischen Kindern von $1^1/_2$ bis 5 Jahren Magenerweiterung klinisch nachgewiesen haben; Thorspecken, der dies röntgenologisch nachprüfte, konnte in 6 Fällen keinerlei Größenveränderung des Magens nachweisen. Im Falle von Stuckenberg ergab die Sektion des 3jährigen Kindes einen Magen, der nur 530 ccm Wasser faßte, gegenüber 740 ccm normales Fassungsvermögen für ein 2jähriges Kind.

Über die Beteiligung des Darmkanales an der Tetanie beim älteren Kinde sind wir durch Stheeman ausführlicher unterrichtet, wenn dessen Arbeit auch mehr ein Gerüst als ein fertiges Gebäude bildet.

Nach seinen Untersuchungen besteht sehr häufig eine Kombination von nervösen Dyspepsien (Asthenia peptica, Hypertonie usw.) und den latenten tetanischen Symptomen, so daß er von einer spasmophilen Dyspepsie spricht. Im Gegensatz zu Falta-Kahn, die bei Erwachsenen eine Hyperchlorhydrie festgestellt haben, hat er häufig eine Achylie oder Hypochylie gefunden. Für Stheemans Anschauung sprechen seine therapeutischen Erfolge. Interessanterweise hat er auch häufig ein Erbsches und Chvosteksches Phänomen bei der Verdauungsinsuffizienz von Heubner-Herter festgestellt. Bekanntlich haben Lust, Raabe und Stuckenberg ähnliche Fälle mit gleichzeitiger manifester Tetanie beschrieben, so daß bei derartigen Fällen eine besondere Aufmerksamkeit auf tetanische Symptome geboten zu sein scheint.

So gering scheinbar also die Beteiligung des Magen-Darmkanals an der Tetanie ist, so verändert sich das Bild sofort, wenn man die bei der Tetanie so häufigen Magen-Darmerkrankungen in den Kreis der Betrachtungen zieht, die einzelne Autoren fast nie vermißt haben wollen. Insbesonders möchte ich die Aufmerksamkeit auf das Erbrechen hinlenken, das relativ oft gleichzeitig mit dem Beginn der manifesten Symptome auftritt. Ich habe, ohne Kenntnis der Arbeit von Falta-Kahn, schon längere Zeit hierauf meine Aufmerksamkeit gerichtet und bin immer mehr zu der Überzeugung gekommen, daß ein Teil der Magen-Darmerkrankungen, sowohl das Erbrechen wie die dyspeptischen Stühle, weder die eigentliche Ursache, noch auch nur ein auslösendes

---

*) Wenn ich diese Tatsache hier erwähne, so bin ich mir doch selbstverständlich darüber vollkommen klar, daß die Obstipation durch andere Ursachen bedingt sein kann und sehr oft auch bedingt sein wird.

Moment der Tetanie sind, sondern als Folgeerscheinung der gesteigerten Erregbarkeit aufgefaßt werden müssen. Ich bin zur Zeit infolge der Kriegsverhältnisse nicht in der Lage meine Erfahrungen durch Krankengeschichten zu belegen und muß mich auf meine allgemeinen Eindrücke stützen. Man wird in der Vorgeschichte von Tetaniekindern recht häufig die Angabe finden, daß das Leiden mit Erbrechen eingesetzt hat.

Die Literatur über diesen Punkt ist dürftig. Einzelne Fälle, die mir hierher zu gehören scheinen, sind aber veröffentlicht worden, so von Luttwig, Freudenberg-Klocman (Fall 7 habituelles Erbrechen bei Tetanie), Redlich.

Nach Rudinger setzen die Krämpfe bei parathyreopriven Tieren häufig mit Erbrechen ein, Biedl erwähnt Durchfälle, die im Verlauf der parathyreopriven Tetanie häufig beobachtet werden.

Es liegt mir fern, ein abschließendes Urteil abzugeben; dazu würden erst weitere klinische Beobachtungen notwendig sein. Selbstverständlich glaube auch ich, daß nur ein Teil der Magen-Darmstörungen beim Kinde Symptom der Tetanie ist, wohl bei dem größeren Teil handelt es sich um Kombinationen, die den tetanoiden Zustand ungünstig beeinflussen.

Daß die Magen-Darmstörungen bei der Tetanie häufig sind, darüber ist wohl kein Zweifel; das beweist ja am besten die Tatsache, daß in der Diskussion über die Ätiologie der Tetanie die Ernährungsstörungen lange Zeit eine große Rolle gespielt haben*).

Trotzdem diesem Punkte so viel Aufmerksamkeit geschenkt worden ist, bestehen über die größere oder geringere Häufigkeit der Magen-Darmstörungen sehr verschiedene Ansichten. Da dieselben von den Autoren meist im Zusammenhang mit dem Einfluß der Nahrung besprochen werden, ist es schwer, ein klares Bild über die absolute Häufigkeit der Dyspepsien sowie der Obstipation bei der Tetanie zu gewinnen.

Finkelstein faßt die Ernährungsstörungen als eine fast konstante Begleiterscheinung der Tetanie auf. Ganghofner hat seiner Zeit angegeben, daß 66,6 Proz. der von ihm beobachteten Tetaniker dyspeptisch, 15,2 Proz. obstipiert waren. Fischl fand Verdauungsstörungen bei 73 Proz. der manifesten und 63,8 Proz. der latenten Tetanien. Kirchgässer gibt 75 Proz. an, auch Czerny-Keller sind von der Häufigkeit der Darmstörungen überzeugt. Dagegen scheinen mir Ibrahim**) und Lust anzunehmen, daß nur ein gewisser Prozentsatz der Tetaniker Störungen des Magen-Darmkanals aufweist; damit schließen sie sich Escherich an, der wiederholt betont, daß Tetaniker nicht nur gut genährte Kinder sind — was sich ja bei chronischer Obstipation auch häufig findet — sondern auch nicht selten jedes Zeichen einer Ernährungsstörung vermissen lassen. Auch Kassowitz lehnt das häufige Vorkommen der Darmstörungen ab.

*) Wir werden auf diese Frage bei der Besprechung der Pathogenese noch einzugehen haben.

**) Diskussion zum Vortrag Zybell. Karlsruhe 1911.

Ich selbst habe seiner Zeit in verschiedenen Kliniken auch hierauf geachtet und kann mich nur ganz der Ansicht von Escherich anschließen. Es ist meines Erachtens ein Irrtum, wenn man annimmt, daß Magen-Darmerscheinungen bei Tetanie besonders häufig sind, vor allem häufiger, als dem Gesamtmaterial von Kranken, welches einem zur Verfügung steht, im Durchschnitt entspricht. Dagegen spricht auch der Umstand, auf den wir später noch mehr eingehen werden, daß auch bei Brustkindern doch häufiger, als angenommen wird, Tetanie auftritt. Wohl aber findet man hin und wieder die Angabe, daß erst am 2. oder 3. Krankheitstage Durchfälle auftreten, was die Annahme, von der wir ausgingen, berechtigt erscheinen läßt.

Harnverhaltung. Kehren wir nach dieser Abschweifung zur Beteiligung des vegetativen Nervensystems an der Tetanie zurück, so finden wir weiterhin Angaben über Harnverhaltung (Strangurie) infolge eines Krampfes des Sphincter vesicae (Hagenbach-Burckhardt, Oddo und Sarles, Sachs, Escherich, Ibrahim). Letzterer hat die ganze bisher bekannte Literatur zusammengestellt und zwei neue Fälle hinzugefügt.

In der Münchner Kinderklinik wurde 1912 folgender Fall beobachtet: Männliches 9 Wochen altes Kind. Aufnahme 17. 7. 12, Tod 25. 8. 12. Typische Tetanie mit eklamptischen und tonischen intermittierenden Krämpfen (Karpopedalspasmen), Facialisphänomen und Trousseauschem Phänomen. *KOeZ* unter 5,0 MA. Zweimal ist in der Krankengeschichte notiert, daß die Harnentleerung behindert war, bzw. sehr selten erfolgte.

Die Harnentleerung kann so erschwert sein, daß die Katheterisation notwendig wird (Hagenbach-Burckhardt, Ibrahim). Erwähnt sei, daß beide in einigen von diesen Fällen auch Eiweiß im Harn gefunden haben, das mit Verschwinden der übrigen Krankheitserscheinungen sich verlor. Irgendwelche Folgerungen lassen sich hieran nicht knüpfen.

Auge. Etwas größer ist die Literatur über die Beteiligung des Auges, insbesonders weist Escherich darauf hin, daß „bei kleinen Kindern recht häufig Lichtstarre und Verschiedenheit der Pupillen (Krampfzustand des M. ciliaris) beobachtet wird, ebenso Strabismus, der durch längere oder kürzere Zeit andauern kann, sowie plötzlich auftretende zuckende Bewegungen des Bulbus, die meist im Rahmen eines eklamptischen Anfalls erscheinen".

Demnach kann sowohl das periphere animale Nervensystem (N. oculomotorius) wie das vegetative (N. sympathicus) beteiligt sein. Dies bestätigt auch die übrige Literatur.

So erwähnen Akkommodationskrämpfe (Spasmen des M. ciliaris) Kunn, H. Freund, Escherich, Peters, Wettendorfer*). Pupillendifferenzen erwähnen neben Escherich, v. Frankl-Hochwart, Fin-

*) Die meisten der genannten Autoren stützen sich hierbei auf Erfahrungen bei Erwachsenen.

kelstein (Pupillenstarre), Fischl (Erweiterung und Verengerung), Ibrahim (Mydriasis und Ungleichheit der Pupille), Kunn (Miosis). Man sieht also, wie oben erwähnt, der N. oculomotorius und N. sympathicus kann an der Pupillendifferenz beteiligt sein. Nystagmus bei kindlicher Tetanie wurde von Loos und Feer beobachtet, spastisches Schielen von Escherich, Feer, v. Frankl-Hochwart und Schönborn. Über einen Krampf der Lider berichten endlich Escherich, v. Frankl-Hochwart, Kunn und Uffenheimer.

Zum Schluß sei Ibrahims Schilderung einer seiner Fälle wörtlich angeführt: „Im ganzen M. orbicularis beiderseits besteht ein kontinuierliches Flimmern und Wogen, gleichsam ein feinschlägiger Tremor, der aber nicht zum Schluß oder zur Verengerung der Lidspalten führt. Der Tremor erstreckt sich gleichmäßig auf Ober- und Unterlid. Lidspalten nicht different. Pupillen stark different infolge abnormaler Weite der linken Pupille. Bei seitlicher Lupenbeleuchtung verengert sich auch die linke Pupille erheblich, doch erfolgt die Reaktion langsam (wie übrigens auch rechts), die linke Pupille wird aber sofort wieder weit. Bei dauernd starker Belichtung zeigt sich ein fortwährender Wechsel zwischen Verengerung und Erweiterung."

Zusammenfassung. So sehen wir, daß fast jedes Gebiet des vegetativen Nervensystems an der Tetanie beteiligt sein kann. Daß die Zahl der Einzelbeobachtungen nur gering ist, liegt vielleicht weniger an ihrer absoluten Seltenheit als vielmehr daran, daß die klinische Aufmerksamkeit sich diesem Symptom bisher weniger zugewendet hat. Wie groß die Ausbeute sein kann, wenn die Aufmerksamkeit intensiv darauf gerichtet wird, beweisen die klinischen Studien von Ibrahim, Falta-Kahn und Falta-Rudinger.

Die klinische Beobachtung zeigt, daß es nicht berechtigt ist, einseitig von Vagotonie oder Sympathicotonie zu sprechen, sondern daß das gesamte vegetative Nervensystem, also Sympathicus — wie erweitertes Vagussystem — beteiligt sein kann (J. Bauer, Ibrahim u. a.), wie dies auch die experimentellen Untersuchungen von Viereck und Falta-Kahn beweisen, die bei Tetanikern, Kindern wie Erwachsenen, eine gesteigerte Ansprechfähigkeit auf Adrenalin wie Atropin bzw. Adrenalin wie Pilocarpin feststellen konnten*).

Sensible Nerven. Motorische und vegetative Nerven, einschließlich der sekretorischen (Schweiße, Speichelfluß, Magensaftstörungen) können also an der Tetanie beteiligt sein, das gleiche gilt von den sensiblen Nerven.

Bei Erwachsenen gehören Parästhesien zum typischen Krankheits-

*) Ich erwähne diese Tatsachen schon hier, wenn auch erst später die Adrenalin-Überempfindlichkeit der Tetaniker im Zusammenhang mit Fragen des Stoffwechsels und der inneren Sekretion besprochen werden soll. Eine Abschweifung auf das Gebiet der Vagotonie (Eppinger und Heß) wäre ja an sich verlockend, könnte aber leicht verwirrend wirken, besonders solange die Bedeutung der Vagotonie als Krankheitsbild noch recht umstritten ist (J. Bauer, Lewandowsky).

bild (v. Frankl-Hochwart, Phleps, Peritz u. a.); beim Säugling ist, wie schon früher erwähnt, naturgemäß hierüber kaum etwas in Erfahrung zu bringen*), und auch beim jüngeren Kind sind derartige, doch schließlich schwer zu präzisierende Angaben unsicher.

Beim älteren Kind zeigt der obenerwähnte Fall von Herbst und zwei Fälle von Kalischer Parästhesien.

Wir sind also zu der Ansicht berechtigt, daß bei der Tetanie ein Übererregbarkeitszustand des gesamten Nervensystems besteht (Escherich, Pineles, Falta-Kahn, J. Bauer u. a.)**).

Das weitere Krankheitsbild der Tetanie.

Wir haben uns bis jetzt vorwiegend mit den latenten und manifesten Zeichen der Übererregbarkeit der Nerven bei Tetanie und deren Folgeerscheinungen beschäftigt. Wir würden aber irren, wenn wir glaubten, hiermit das Bild der Tetanie erschöpft zu haben. Die Latenzsymptome der Tetanie haben uns schon bewiesen, daß wir es bei der Tetanie mit einem dauernd krankhaft veränderten Organismus zu tun haben.

So kann es nicht wunder nehmen, daß wir bei der Tetanie auch trophische Störungen, Veränderungen der Psyche, des Allgemeinbefindens und des Stoffwechsels finden.

Trophische Störungen. Es läßt sich darüber streiten, ob die zunächst zu besprechenden trophischen Störungen als primäre Symptome der Tetanie anzusehen sind, oder ob sie Folgeerscheinungen von Störungen sind, die durch die Beteiligung des vegetativen Nervensystems hervorgerufen werden. Dies gilt insbesondere vom Schichtstar. Trotzdem halte ich die Einfügung an dieser Stelle für berechtigt, da sie mehr oder weniger dem Krankheitsbild der Tetanie sein charakteristisches Gepräge geben helfen. Sie erscheinen schon hierdurch klinisch als etwas Selbständiges. Vor allem sind ektodermale Gebilde (Haut, Haare, Nägel, Zahnschmelz) durch diese trophische Störungen betroffen.

In den Arbeiten, die sich mit der Kindertetanie beschäftigen,

---

*) Die kurz intermittierenden Muskelkrämpfe sind, nach dem Verhalten der Kinder zu urteilen, sehr schmerzhaft; dagegen läßt das ruhige Verhalten der Kinder bei persistierenden Karpopedalspasmen annehmen, daß diese schmerzlos sind. Man kann Kinder mit solchen ruhig spielen sehen (Escherich).

**) Anhangsweise sei noch auf die seltenen Fälle hingewiesen, wo die funktionellen Nervenstörungen zu vorübergehenden oder dauernden motorischen Schädigungen führen. Fischl sah nach schwerster tetanischer Eklampsie eine eine Woche dauernde linksseitige Facialisparese.

Kalischer hat über eine Parese der Lenden- und Beckenmuskulatur mit dadurch bedingtem watschelndem Gang bei einem 14- und 8jährigen Mädchen berichtet, die an typischer chronischer Tetanie litten, und die gesamte Literatur zusammengestellt. (J. Hoffmann, Riegel, Kußmaul, Weiß.) Auch v. Frankl-Hochwart erwähnt bei Erwachsenen motorische Schwäche, so daß die Leute schwankend gehen. Ob diese Zustände auf sekundären Veränderungen im Zentralnervensystem beruhen, wie sie einigemal beobachtet worden sind, entzieht sich der Beurteilung.

haben freilich — meiner Meinung nach unberechtigterweise — die trophischen Störungen nur geringe Beachtung gefunden. So finden sich bezüglich der Augenerkrankungen meist nur kurze Hinweise auf den Schichtstar und dessen Beziehungen zur Tetanie. Und doch gibt es, abgesehen von diesem, sogar auch noch andere Augenerkrankungen, deren Auftreten bei Tetanie nicht als zufällig angesehen werden kann.

Luttwig berichtet über einen sehr genau beobachteten Fall von chronischer Tetanie aus der Münchner Kinderklinik bei einem $5^1/_2$ jährigen Mädchen mit positivem Facialisphänomen, elektrischer Übererregbarkeit und Karpopedalspasmen. Bei diesem fand sich nach einiger Zeit eine typische Neuritis nervi optici mit starker Hyperämie der Pupillen und verwachsenen Konturen. Eine spätere Untersuchung ergab ein Fortschreiten des Prozesses.

Auch Pineles erwähnt das Vorkommen einer Neuritis optica*), desgleichen hat Cassel (zit. bei v. Frankl-Hochwart) über Opticusatrophie bei einem Kinde berichtet.

Viel häufiger finden sich Angaben über das Auftreten von Star**) im Zusammenhang oder im Anschluß an Tetanie. Wenn auch bei den Kindern der Schichtstar prävaliert, so tritt doch nicht diese Form der Linsenerkrankung bei Tetanie allein auf (Peters, Hesse-Phleps, besonders letztere). Je älter das Individuum, desto häufiger scheinen auch andere Formen der Linsentrübungen vorzukommen (diffuse Trübungen, Corticalstar), so daß die Art der Linsenerkrankung mehr eine Folge des Lebensalters als der einwirkenden Noxe zu sein scheint. Doch ist hierüber wohl noch nicht das letzte Wort gesprochen.

Denn wenn auch vor allen von Peters u. a. der Nachweis erbracht worden ist, daß der Schichtstar auch durch andere Gifte, wie Ergotin und Naphthalin, hervorgerufen werden kann, und Pineles auf den Zusammenhang von Star und innersekretorischen Erkrankungen hinweist, so kommen doch Hesse-Phleps auf Grund sehr ausgedehnter und genauer Untersuchungen im Jahre 1913 zu dem Schluß, daß der Schichtstar in 90 Proz. auf Tetanie zurückgeht***). Phleps fand sehr häufig den Star bei chronischen oder häufig exacerbierenden Tetanien. Von 66 Kataraktfällen bei Tetanie ging in 30 Fällen der Beginn der Tetanie mit Sicherheit, in 14 Fällen mit Wahrscheinlichkeit in das Säuglingsalter zurück.

Das Vorkommen des Schichtstars bei Kindern erwähnen mehr allgemein Phleps, Pineles, Stöltzner, während Hesse-Phleps und Spieler über Einzelbeobachtungen berichten. Über Schichtstar beim Säugling (d. h. vor dem 2. Lebensjahr) liegt, soweit mir bekannt, keine

*) Economo hat die bis 1909 bekannten Fälle über Neuritis optica bei Tetanie zusammengestellt.

**) Bei Quilitz findet sich eine gute Übersicht über die Literatur des Stars bei Tetanie.

***) Die Theorie, die den Schichtstar mit der Rachitis in Zusammenhang bringt (Leber und seine Schule), darf wohl mit Recht heute als erledigt betrachtet werden, sofern der Schichtstar als direktes Symptom der Rachitis angesehen wird.

Beobachtung vor; andererseits gehören Starerkrankungen bei manifester und latenter Tetanie der Erwachsenen keineswegs zu den Seltenheiten (v. Bogusz, Ebstein, Freund, Falta-Kahn, Hesse-Phleps, Kehrer, Quilitz, Peters, Pineles (ausgedehntes Literaturverzeichnis), Saiz, Wettendorfer u. a.).

Ob diese mit dem Alter zunehmende Häufigkeit des Schichtstars durch die Erklärung von Pineles, die schädigende Komponente müßte längere Zeit einwirken, um einen Star zu erzeugen, erklärt wird, mag dahingestellt bleiben. Thiemich-Birk und Potpetschnigg fanden bei ihren Nachuntersuchungen von Tetanikern keinen Fall von Star, andererseits scheint der Fall von Spieler in gewisser Hinsicht für die Ansicht von Pineles zu sprechen: 10 jähriges Mädchen mit akuter exacerbierender Tetanie. Beginn im zweiten Lebensjahr, mit Stimmritzenkrampf, jeden Frühling Exacerbation; seit dem vierten Jahr auch Carpopedalspasmen. Geistig normal. Positives Chvosteksches, Erbsches und Trousseausches Phänomen. Schlechter Haarwuchs, Schmelzhypoplasien, Nägel intakt, Schichtstar.

Auch hier bietet sich also der Beobachtung noch ein weites Feld; erwähnt sei noch, daß Erdheim auch bei parathyreopriven Ratten eine Katarakt beobachtet hat.

Über die Bedingungen, die zur Entstehung eines Schichtstars führen können, scheint auch bei den Augenärzten keine rechte Einigung zu herrschen (vgl. Zirm). Selbstverständlich hat Stöltzner recht, wenn er eine direkte trophoneurotische Schädigung der gefäß- und nervenlosen Linse abweist; damit ist aber nicht gesagt, daß die beiden anderen Theorien, die die Linsentrübung einerseits auf Krämpfe in der Ciliarmuskulatur (Wettendorfer, auch H. Freund), andererseits auf direkte Giftwirkung (Zirm) zurückführen, irgendwie mehr Anrecht auf Anerkennung haben. Es würde nun zu weit führen, auf die spezialistischen Einzelheiten dieses Streites einzugehen. Mir scheint der allgemeine Standpunkt, den Hesse-Phleps einnehmen (1913), vollkommen berechtigt, nach dem die Linsentrübung und die Akkommodationskrämpfe gleichwertige Symptome der Tetanie sind*).

Wahrscheinlich erscheint es mir, daß es auf irgendeine Weise**) zu einer veränderten Zusammensetzung des Kammerwassers kommt. Die Linsenerkrankung wäre dann entweder als eine Störung der Osmose oder als Folge einer falschen Zusammensetzung der Nährflüssigkeit der Linse anzusehen, oder, wie so häufig, eine Folge von allen beiden***).

---

*) Ich verweise diesbezüglich auf die Spezialliteratur, insbesondere auf die Arbeiten von Hesse-Phleps, Peters, Pineles, Quilitz, Wettendorfer und Zirm.

**) Peters nahm eine toxische Schädigung des das Kammerwasser sezernierenden Ciliarepithels an.

***) Diesen Gedanken hat Peters schon 1904 geäußert und durch Leitfähigkeitsbestimmungen beim Naphthalinstar zu beweisen gesucht. In ähnlichen Bahnen bewegen sich Stöltzners Versuche. Während aber Peters nur Veränderungen im NaCl- oder Na_2CO_3-Gehalt für möglich hält, glaubt letzterer den Beweis er-

Über trophische Hautveränderungen bei Tetanie ist nur wenig bekannt. Bei Kindern hat wiederum Ibrahim das Auftreten eines eigenartigen trockenen Ausschlages beschrieben, der aus erst rötlichen, dann bläulichroten, glänzenden Flecken bestand, die wie eingebrannt aussahen.

Das Vorkommen von Pigmentationen bei Erwachsenen erwähnen Phleps und H. Curschmann. Bei letzterem handelte es sich um eine Rachitis tarda mit Tetanie. Mit dem Zurückgehen der übrigen tetanischen Erscheinungen unter Phosphorlebertranbehandlung verschwanden auch die Pigmentationen.

Über Erkrankung der Nägel findet sich außer bei Fischl in der pädiatrischen Literatur nichts. Dieser beobachtete bei einem schwer tetanischen Kinde das Brüchigwerden und Ausfallen beider Daumennägel, die sich schnell ersetzten. Da bei Erwachsenen dies relativ häufig vorkommt (siehe Phleps), so ist auch hier wohl eine trophische Störung anzunehmen.

Das Ausfallen von Haaren, ein Ereignis, das bei tetanischen Erwachsenen öfters eintritt, ist im Kindesalter, soweit mir bekannt, nicht beobachtet worden.

Relativ groß ist die Literatur, die über trophische Störungen der Zähne, und zwar vorwiegend der dauernden, vorhanden ist, die auch mit der Tetanie im Zusammenhang stehen sollen.

Erdheim hat bekanntlich bei parathyreopriven Ratten Erkrankungen der Nagezähne beobachtet, was weiterhin von Biedl, Hohlbaum, Iselin, Toyofuku u. a. bestätigt wurde. Diese Schmelzhypoplasien wurden nun von Fleischmann auch beim Menschen als eine Folgeerscheinung, bzw. als ein Symptom der Tetanie allein, gedeutet. Sie zeigen sich beim Menschen in einer horizontal verlaufenden Querfurchenbildung, die den Schmelz gerieft oder gewellt erscheinen läßt. Auch napfförmige, horizontal angeordnete Erosionen werden beschrieben.

Fleischmann stützt — abgesehen von der Heranziehung der Erdheimschen Befunde, die ja eine Identifikation von kindlicher und experimenteller Tetanie zur Voraussetzung hat — seine Ansicht vor allem darauf, daß die Entwicklungszeit des Schmelzes der meistbeteiligten Zähne (Schneide- und Eckzähne) sich mit der Hauptzeit der Tetanie deckt, und daß die schichtweise Anordnung der Veränderung sich gut mit einer periodisch auftretenden oder steigernden Erkrankung vereinen läßt.

Magitôt hatte schon vor Fleischmann vom klinischen Gesichtspunkte aus ähnliche Ansichten geäußert. Fleischmanns Anschauung traten, mehr oder weniger uneingeschränkt, Escherich, Hesse-

bracht zu haben, daß nur eine Einwirkung von Ca zur Starbildung führen kann. Abgesehen davon, daß die Veränderungen in den Stöltznerschen Versuchen recht akut auftraten, während wir es bei dem Tetaniestar mit einem eminent chronischen Vorgang zu tun haben, glaube ich nicht, daß es ohne weiteres berechtigt ist, bei so komplizierten Vorgängen Befunde von prämortalem Gewebe auf vitales zu übertragen. Auch erscheint eine Nachprüfung dieser Befunde in erweiterter Fragestellung noch geboten.

Phleps, bei. **Phleps** fand unter 53 Fällen von chronischer oder exacerbierenden Tetanie, deren Anfänge er mit Sicherheit auf die Zeit vor dem zweiten Lebensjahr zurückführen konnte, bei 49 Schmelzdefekte (hiervon hatten 38 zugleich Linsentrübungen). **Hesse-Phleps** geben ferner an, daß unter 77 jugendlichen Patienten mit Starbildung, die in 80 bis 90 Proz. wiederum mit Sicherheit auf Tetanie zurückzuführen war, 43 Schmelzhypoplasien aufwiesen. In dem obenerwähnten Falle von **Spieler** bestanden Schmelzhypoplasien an den oberen seitlichen Schneidezähnen, an sämtlichen Prämolaren und an den eben im Durchbruch stehenden zweiten unteren Molaren, während alle anderen Zähne völlig gesund waren. Auch **Falta-Kahn** berichtet über ähnliche Fälle, z. B. Fall 17.

Helbich hat 506 Kinder zwischen dem 10. und 11. Jahr auf Zahnschmelzdefekte hin untersucht und zugleich katanamnestisch das frühere Vorhandensein von Tetanie und Rachitis (letztere auch durch Residuen) festzustellen gesucht. Seine Resultate sind meines Erachtens nicht eindeutig und bei der Unsicherheit der Katanamnese mit größter Vorsicht zu verwenden. Er kommt zu folgendem Schluß: „Dieselbe Stoffwechselstörung, die zu spasmophilen Säuglingskrämpfen führt, hat für Zahnschmelzdefekte mehr Bedeutung wie die rachitische Stoffwechselstörung."

Eine Anzahl von Autoren steht dagegen der Tetaniegenese zweifelnd oder ablehnend gegenüber. **Neumann** hat schon 1897 gegenüber **Magitôt** die Zahnveränderungen, von denen wir hier sprechen, als Folge der Rachitis erklärt, ohne freilich die Querfurchenbildung aus der Gesamtheit der Zahnerosionen besonders hervorzuheben. Ihm pflichten neuerdings **Hochsinger**, der die Besonderheit der Schmelzhypoplasien nicht gelten lassen will, und **Nöggerath** bei. Vor allem aber hat sich **Klotz** gegen die einheitliche Genese dieser Schmelzhypoplasien in einer kritischen Studie im Anschluß an **Helbichs** Arbeit entschieden ausgesprochen. Nach ihm können die verschiedenartigsten Noxen zur Störung der Zahnanlage führen. Da er Zahnveränderungen, wie sie als Folge der Tetanie angesprochen werden, ebenso wie **Fischl**, am Milchzahngebiß gefunden hat, und dieses schon intrauterin angelegt wird, so müßten wir, seiner Ansicht nach, eine intrauterine Tetanie annehmen, wenn die Tetanietheorie der Schmelzhypoplasien richtig wäre. Schließlich sei erwähnt, daß **Redlich** bei Epileptikern in Wien häufig Schmelzhypoplasien gefunden hat.

Die Ausbeute an trophischen Störungen im Kindesalter, die mit der Tetanie im Zusammenhang stehen, ist nicht sehr groß, aber das Vorkommen solcher ist sicher und daher von prinzipieller Bedeutung. Eine andere Frage ist die, ob die geschilderten trophischen Störungen *nur* bei der Tetanie gefunden werden. Während dies für die Hautpigmentationen und Nagelerkrankungen vorerst wohl zu verneinen ist, kommen wir meines Erachtens für die jugendliche Katarakt, insbesondere für den Schichtstar, und für die Schmelzhypoplasien zu einem non liquet. Es ist wohl möglich, daß diese Veränderungen nur

der Tetanie eigentümlich sind, wahrscheinlich ist es aber, daß sie zwar meistens auf dieselbe zurückgehen, aber auch durch andere Störungen der inneren Sekretion (z. B. Rachitis) — also durch verwandte Ursachen — bedingt werden können.

Psyche. Auch die Psyche des Tetanikers zeigt häufig dauernde Störungen. Schon die eklamptischen Krämpfe der manifesten Tetanie beweisen die Beteiligung des Zentralnervensystems. Das Bewußtsein ist während derselben wohl stets erloschen, Cornealreflex und Pupillenreaktion fehlen oder sind träge. Wie den epileptischen Insulten, von denen der einzelne Anfall, besonders bei Fehlen eines initialen Laryngospasmus, kaum zu unterscheiden ist, kann ihnen auch eine Aura vorangehen, die sich in Unruhe, Aufgeregtheit und Ängstlichkeit der Kinder zeigt*).

Ähnliche Erscheinungen, die unter Umständen zu einer völligen Veränderung der Psyche führen und sich zu einer richtigen Psychose steigern können, können längere Zeit hindurch ohne Vorhandensein manifester Symptome beobachtet werden.

Wie wichtig die Kenntnis dieser Symptome auch ist, so finden sie doch, selbst in vortrefflichen Lehrbüchern, oft keine oder nur flüchtige Erwähnung. Auch hier ist es wieder vor allen Escherich, dem wir eine ausführlichere Darstellung verdanken. Er hebt die unmotivierte Unruhe, das ängstliche Umherblicken, die fortwährenden Bewegungen des Kopfes, der Arme und der Beine, das Schreien, die Nahrungsverweigerung, die Schlaflosigkeit hervor, die so häufig die tetanischen Erregungszustände der jüngeren Kinder manifestieren.

Die gleichen oder ähnliche psychische Alterationen bei jüngeren Tetanikern erwähnen v. Frankl-Hochwart, Hauser, Hecker, Ibrahim, Langstein-Meyer, Peritz, Phleps u. a. Langstein-Meyer betonen ausdrücklich, daß sich diese Unruhe bis zu Jaktationen steigern kann, eine Tatsache, die einem aufmerksamen Beobachter sicherlich hin und wieder auffällt.

Häufiger findet sich diese stärkere motorische Unruhe bei älteren Kindern, bei denen es auch, wie bei Erwachsenen (vgl. v. Frankl-Hochwart, Phleps)**), im Verlaufe einer länger dauernden Tetanie zu richtigen vorübergehenden psychischen Störungen oder Veränderungen des Charakters kommen kann. Hierher gehören z. B. die beiden Fälle von Fischl und Feer. Letzterer berichtet über ein $6^1/_2$ jähriges, an eklamptischen Krämpfen leidendes Mädchen mit Halluzinationen der Gesichts- und Gehörsphäre. Die Krämpfe bestanden schon seit dem zweiten Lebensjahr.

---

*) Eine Art „psychischen Äquivalents" des eklamptischen Anfalls beschreibt Heubner auf Seite 232 seines Lehrbuchs „Aufschreien, lebhaftes gestikulatorisches Bewegen der Arme und Beine, finsteres Zusammenziehen des Gesichtes mit wildem Ausdruck usw."

**) Bezüglich der Psychosen bei erwachsenen Tetanikern sei auf die Arbeit von Saiz: Tetanie mit epileptiformen Anfällen und Psychose, Berl. klin. Wochenschrift 1911, S. 245 hingewiesen.

Fischl schildert das sehr interessante Krankheitsbild eines zehnjährigen Knaben, den er vom ersten Lebensjahre an beobachtet hat. Es sei auszugsweise wiedergegeben, da es auch sonst durch seine Fülle von seltenen Tetaniesymptomen mir wertvoll zu sein scheint:

Knabe, nunmehr 10 Jahre alt. Mit einem Jahr im Anschluß an Dyspepsie schwerste Eklampsie. Im Anschluß daran eine Woche lang linksseitige Facialisparese. Seitdem keine manifeste Tetanie mehr. Stets Facialisphänomen und mechanische Übererregbarkeit auch anderer Nervenstämme. Mit fünf Jahren ergab eine elektrische Untersuchung: $KOeZ = 1{,}5$ MA. Häufig Verdauungsstörungen, Lichen urticatus. Schmelzdefekte an den Milchzähnen, besonders Incisivi. Frühreif, sehr lebhaft, besorgter Gesichtsausdruck, jähzornig, zur Renommisterei geneigt. Im Laufe der Jahre traten Anfälle von Bewußtlosigkeit mit nachfolgendem Schlaf auf, die in den letzten Jahren von klonisch-tonischen Zuckungen begleitet waren. Häufig eine Aura (abnorme Geschmacksempfindung). Nach den Anfällen stets Azeton im Urin. Auch bei Abschluß der Beobachtung durch Fischl waren Facialisphänomen, Erbsches und Trousseausches Phänomen vorhanden.*)

Gerade die letzten beiden Fälle und weitere hierher gehörige Beobachtungen bei Erwachsenen machen eine Erörterung notwendig, ob es sich bei der zuerst erwähnten Unruhe und Ängstlichkeit des ganz jungen Tetanikers einfach um eine Neuropathie handelt, die etwa in Begleitung der Tetanie auftritt oder ihre Grundlage bildet, oder ob wir in ihnen ein Symptom der Tetanie zu sehen haben.

Wir berühren hiermit freilich ein Kapitel, in das Fragen der Disposition bzw. Konstitution und Prognose hereinspielen; und die Angaben, die wir in der Literatur vorfinden, gehen auch mehr oder minder von solchen Gesichtspunkten aus; so haben z. B. Neumann und Hochsinger den Beziehungen des Facialisphänomens zur Neuropathie längere Ausführungen gewidmet. Hochsinger sagt in seiner Arbeit: „Daraus geht hervor, daß sowohl die Übererregbarkeit und die dabei zustande kommenden Krämpfe im Säuglingsalter (Spasmophilie) als auch die gesamte Nervosität der Jugendepoche auf einer gemeinsamen hereditären Basis beruhen."

Thiemich äußert sich in Fortführung seiner in gemeinschaftlicher Arbeit mit Birk erworbenen Ansichten, in der zweiten Auflage des Handbuches von v. Pfaundler-Schloßmann etwa folgendermaßen: „Die Mehrzahl der spasmophilen Kinder weist später intellektuelle oder neuropathische Störungen auf, als deren Ursache wir nicht die vorhergegangenen spasmophilen Krankheitserscheinungen, sondern eine kongenitale und wahrscheinlich hereditäre Minderwertigkeit des Nervensystems ansprechen müssen, deren frühzeitiger Ausdruck eben diese tetanoiden Erkrankungen sind."

Auch Czerny-Keller, Comby, Finckh, Kassowitz, Pott, Seeligmüller nehmen einen innigen Zusammenhang der Tetanie mit einer neuropathischen Konstitution an.

---

*) Wir werden später noch bei der Erörterung der Prognose und des Schicksals der Tetaniker auf diesen Fall zurückkommen, der wegen seiner Kombination von Tetanie, psychischer Abartung und epileptiformen Anfällen wichtig ist.

J. Bauer äußert sich dahin, daß beim Hypoparathyreoidismus oft ein allgemeiner Status degenerativus (Neuropathie, Migräne usw.) vorkommt, und daß eine Kombination von Neuropathie und Epithelkörperchenschwäche nicht besonders verwunderlich ist.

Wir sehen also, daß eine Reihe von angesehenen Autoren eine neuropathische Disposition bei der Tetanie als vorhanden annimmt. Nirgends findet sich aber eine direkte Äußerung, ob diese sich neben den tetanoiden Symptomen auch noch durch Psychopathie äußert, d. h. ob die psychisch-nervösen Symptome Folge der Tetanie oder der neuropathischen Anlage sind. Mir erscheint es aber angebracht, im vorliegenden Fall den Begriff der neuropathischen Anlage von den doch immerhin genauer zu definierenden psychisch-nervösen Symptomen zu trennen.

Selbst wenn wir — was ich nicht tue — eine Neuropathie als Grundlage der Tetanie annehmen, so scheinen mir doch die genannten Symptome, wie Ängstlichkeit und Unruhe, schon deshalb ein Symptom der Tetanie zu sein, weil sie in echte Psychosen übergehen können. In diesem Sinne fasse ich auch Escherichs Ausführungen auf, der bei aller Anerkennung der Thiemich-Birkschen Feststellungen vor einer Überschätzung derselben warnt, besonders da, wie er mit Recht betont, Vergleichsmaterial aus derselben Bevölkerungsschicht fehlt.

Meiner Auffassung nach gehen Hochsinger, Neumann, Thiemich u. a. viel zu weit, wenn sie die Neuropathie gewissermaßen als unbedingte Grundlage der Tetanie hinstellen, dagegen stimme ich J. Bauer zu, der eine häufige Kombination beider Leiden für nicht verwunderlich hält. Denn wie man auch über die Pathogenese der Tetanie denken mag, eines ist heute wohl allgemeine Annahme, daß nämlich eine Diathese im weitesten Sinne des Wortes vorliegt. Auf das Ineinandergreifen von Diathesen hat uns aber vor allem v. Pfaundler hingewiesen.

Allgemeine Körperbeschaffenheit. Wir sind im vorstehenden in gewisser Hinsicht schon von der eigentlichen Klinik der Tetanie abgewichen. Wenn wir uns jetzt mit dem Gesamthabitus des jugendlichen Tetanikers befassen, befinden wir uns auf schwankendem Boden, insofern es keinen ausgesprochenen tetanischen Habitus gibt, sondern sich beim Tetaniker nur mehr oder weniger häufig gewisse auffallende Abarten der Körperbeschaffenheit finden. Es ist sogar wahrscheinlich unrichtig, bei dieser Kombination nur die Tetanie (pathologische Spasmophilie) in Betracht zu ziehen, da auch sicher bei der physiologischen Spasmophilie der Gesamthabitus eine die Erregbarkeit steigernde oder vermindernde Rolle spielt, wie dies auch seinerzeit betont worden ist.

Der Status thymico-lymphaticus ist schon bei der Besprechung des Herztodes erwähnt worden. Mag nun dieser Begriff anerkannt werden oder nicht, das eine ist sicher, daß sich unter den tetanischen Kindern eine auffallend große Menge von blassen, sogenannten pastösen Kindern mit gedunsenem Gesicht findet, eben Kinder, die man als

lymphatisch bezeichnet, und denen der Arzt, wie Gött sagt, bei der Untersuchung unwillkürlich sofort auf die Wange klopft.

Escherich hat immer hierauf hingewiesen, auch Heubner und Feer heben hervor, daß pastöse Kinder von der Tetanie bevorzugt werden*).

Andererseits ist aber nicht zu bestreiten, was Thiemich betont, daß nur ein Teil der tetanischen Kinder einen pastösen Habitus aufweisen, während andere im Gegensatz dazu auffallend mager und dürftig sind. Finkelstein geht auf diese Frage etwas näher ein und weist, ebenso wie Feer und Langstein-Meyer, darauf hin, daß es zwei durch Übergänge verbundene Typen gibt: „An einem Ende der Reihe finden sich gut genährte, oft sogar fette Kinder mit guter, selbst übernormaler Zunahme und ohne Magen-Darmsymptome, bei denen inmitten scheinbare Gesundheit plötzlich manifeste Erscheinungen — Laryngospasmus, Eklampsie — hervorbrechen, während Extremitätenspasmen nicht vorkommen. Am anderen Ende stehen abgemagerte, zurückgebliebene, an hartnäckigen Verdauungsstörungen leidende Kinder, bei denen auch unter knappster Ernährung allmählich die Symptome der Übererregbarkeit zur Entwicklung gelangen, unter denen Laryngospasmus und allgemeine Krämpfe gegenüber der Neigung zu Extremitätenkrämpfen zurücktreten."

Ich habe diesen Passus hier wörtlich angeführt, weil man meiner Meinung nach gar nicht genug, trotz aller sicher bestehenden, fließenden Übergänge, betonen kann, daß es mindestens zwei Formen von Tetanie gibt, denen ein verschiedener Gesamthabitus entspricht. Man muß also annehmen, daß nicht nur die verschiedenen Lebensalter (die tonischen Krämpfe bevorzugen an sich ältere Kinder), sondern auch verschiedene Körperverfassungen unter Einwirkung derselben Schädigung zu verschiedenen Manifestationen der Tetanie führen.

Wenn man die ältere Literatur durchsieht, z. B. die ersten Arbeiten von Escherich, hat man das Gefühl, daß dieses Vorhandensein verschiedener Tetanieformen den älteren Klinikern zwar vielleicht nicht bekannter, wohl aber bewußter als unserer jetzigen Epoche war. Es würde weder der Klinik noch der Therapie noch der Erkennung der auslösenden Momente der Tetanie schaden, wenn diese Tatsache wieder mehr berücksichtigt würde. Dies kann jetzt um so unbedenklicher geschehen, als an der pathogenetischen Einheit der Erkrankung kein Zweifel mehr sein kann.

Lust hat auf Grund seiner Beobachtungen weiterhin darauf hingewiesen, daß auch je nach der Beeinflussung durch die Nahrung zwei Gruppen von Tetanikern zu unterscheiden sind, einerseits solche, die auf Zuführung einer molkenarmen Nahrung bzw. einer ungesalzenen Mehlkost günstig reagieren, andererseits solche, bei denen die Kuhmilch mit ihren Molkenbestandteilen nicht nur nicht schadet, sondern

*) Wie schon erwähnt, haben Moro-Kolb auf die häufige Kombination von Tetanie und exsudativer Diathese hingewiesen.

die sich sogar bei einer solchen Diät besser als bei einer Mehldiät befinden*).

Leider gibt Lust über den Habitus dieser Kinder nichts an. Es liegt aber die Annahme nahe, daß mindestens nahe Beziehungen zwischen den pastösen, zur Eklampsie neigenden Kindern und solchen bestehen, bei welchen die Kuhmilch bzw. die Kuhmilchmolke ein „agent provocateur“ bildet, während die mageren, ernährungsgestörten Kinder und die, die die Milchkost relativ gut vertragen, auch zu einer Gruppe zusammengehören**). Indessen sind dies vorläufig noch Fragen, die erst durch weitere Beobachtung geklärt werden müssen.

Blut. Entsprechend der Tatsache, daß wir es bei der Tetanie mit einer Störung des Gesamtorganismus zu tun haben und daß unbestreitbar konstitutionelle Momente eine Rolle spielen, drängt sich die Frage nach der Beteiligung des hämatopoetischen Systems auf. Bei Kindern liegen keine speziellen Blutuntersuchungen bei Tetanie vor. Sie werden auch deshalb fast nie eindeutig sein, weil kindliche Tetaniker, die sicher frei von Rachitis sind, recht selten vorkommen dürften. Dadurch wäre eine Trennung vom spezifischen Blutbild der Rachitis sehr schwierig.

Beim Erwachsenen findet sich nach Falta-Kahn (dort Literatur) häufig Polyglobulie und eine relative Lymphocytose. Letzteres ist im Hinblick auf die Lymphocytose interessant, die sich bekanntlich bei Rachitis und überhaupt bei innersekretorischen Erkrankungen findet (vgl. Aschenheim: Beiträge zur Rachitis u. Spasmophiliefrage, dort Literatur).

Temperatur. Über Temperaturanstiege bei unkomplizierter Tetanie der Säuglinge liegen keine neueren Tatsachen vor. Heubner wie Escherich betonen, daß im allgemeinen nur bei den schwersten Eklampsien sehr hohe, ja hypepyretische Temperaturen beobachtet werden. Escherich erwähnt aber auch, daß er in mehreren Fällen von unkompliziertem***) Laryngospasmus Fieber bis 39° beobachtet habe, das 24 bis 28 Stunden anhielt. Ob diese Temperatursteigerung durch eine primäre Störung des Wärmezentrums oder durch toxischen Eiweißzerfall infolge der Krämpfe bedingt ist, darüber ist nichts bekannt. Bei Erwachsenen scheinen nach v. Frankl-Hochwart, Falta-Kahn u. a. Störungen der Temperatur, und zwar subnormale wie subfebrile, nicht ganz selten vorzukommen. Bei parathyreoidektomierten Hunden ist nach denselben Autoren wiederholt Fieber im Anfall beobachtet worden. Jedenfalls erscheinen hierüber noch weitere Beobachtungen notwendig und wichtig.

Harn. Schließlich haben wir noch bei der Besprechung des klinischen Bildes die Harnbefunde bei Tetanie zu erörtern. Das Auftreten von Albumen erwähnen Escherich, Hagenbach-Burckhardt, Ibrahim, v. Frankl-Hochwart, das Vorkommen von Indikan Escherich und Fischl. Hierbei handelt es sich aber vorläufig um Befunde,

*) Vgl. Salzstoffwechsel.
**) Vgl. Pathogenese und Therapie.
***) d. h. auch ohne sekundäre banale Infektionen.

die uns höchstens einen Hinweis auf die Tatsache der allgemeinen Erkrankung des ganzen Organismus geben. Wichtig dagegen ist das häufige Vorkommen von Azeton und Acetessigsäure, ein Befund, auf den vor allem auch Czerny-Keller Wert legen.

Schon Loos hatte seinerzeit in 14 Fällen Azeton und Acetessigsäure gefunden. Escherich berichtet 1902 über 12 Fälle, den Fischlschen Fall haben wir schon erwähnt. Besonders hat sich aber Liefmann mit diesem Symptom beschäftigt*). Sie hat bei manifester wie bei latenter Tetanie eine Vermehrung der Azetonausscheidung festgestellt. Diese Vermehrung ging der Stärke der Symptome einigermaßen parallel. Die Nahrung der untersuchten Kinder war ausreichend, insbesondere kohlehydratreich, so daß von einer Hungeracidose keine Rede sein kann. Auch bei parathyreopriven Hunden wurden von Morel eine Vermehrung von Azeton und Acetessigsäure gefunden (vgl. auch Biedl).

Damit wäre das klinische Bild der Tetanie des jüngeren Kindes erschöpft. Auf die Tetanie des älteren Kindes, insofern dieselbe sich von der Tetanie des Säuglings und des Erwachsenen unterscheidet, ist eingegangen worden; abgesehen von der Stheemanschen Arbeit, die zu einer großen Erweiterung des Krankheitsbildes führt, ist in den letzten Jahren hierüber wenig Neues bekannt geworden. Was das Krankheitsbild der Späteklampsie anbetrifft, so werden wir auf dieses bei der Erörterung der Prognose und des Schicksals der Tetaniekinder eingehen.

Beim jüngeren Kinde haben wir den Spasmus nutans**) und die Hochsingersche Myotonie, beim älteren Kinde den Pseudotetanus nicht berücksichtigt, da diese Krankheitsbilder meines Erachtens nach mit der Tetanie nichts zu tun haben.

Reihenfolge der Symptome. Ehe wir uns weiter zu Fragen des Stoffwechsels, den wir bei der Azetonurie schon berührt haben, wenden, müssen wir noch einige Punkte erörtern, die in mehr oder weniger lockerer Beziehung zur Klinik stehen***).

Zunächst die Reihenfolge der Symptome.

Im allgemeinen wird gewöhnlich als zeitliche Folge der Symptome angenommen, daß die latenten Symptome den manifesten vorausgehen und diese überdauern†) (Escherich, Rosenstern). Was weiter das Auftreten der Latenzsymptome anbetrifft, so scheiden sich hier die

---

*) Dort Literatur.

**) Hochsinger hat 1905 in einer Sitzung in Wien einen 26 Monate alten Knaben mit Spasmus nutans, Facialisphänomen und Laryngospasmus demonstriert. Eine Kombination der Symptome beweist aber noch nicht immer einen ätiologischen Zusammenhang.

***) Die Eigenart des Stoffes bringt es mit sich, daß hier zum Teil schon ätiologische Fragen berührt werden müssen.

†) Schon bei Erörterung über den Wert der Latenzsymptome ist dies zum Teil besprochen worden. Aus diagnostischem Interesse wird hier kurz auf die Frage der Reihenfolge der Symptome nochmals eingegangen.

Ansichten, was schon durch die verschiedenen Auffassungen über den Wert des isolierten Erbschen und Chvostekschen Phänomens bedingt wird. Nach Escherich und Rosenstern ist das Erbsche Phänomen als das konstanteste im allgemeinen, das erste und letzte Symptom der Tetanie, während Chvostek und Stheeman*) dasselbe vom Facialisphänomen behaupten. Dem sei wie es wolle, viel wichtiger ist es, daß es auch Fälle gibt, in dem ohne vorhergehende Latenzsymptome zuerst manifeste das Krankheitsbild eröffnen, während die latenten erst später nachweisbar werden. Solche Fälle sind von Feer, Raabe und Rosenstern beschrieben worden.

Rosenstern hat 4 derartige Säuglinge beobachtet, die alle noch im ersten Lebensquartal standen. Da die elektrischen Normalwerte in den ersten Lebensmonaten höher als später sind, will Rosenstern es nicht ausschließen, daß die elektrische Übererregbarkeit nur deshalb nicht festgestellt wurde, weil in diesem Lebensalter der Übergang von normaler zur gesteigerten Erregbarkeit bei einem höheren Werte, als wir gewohnt sind, erfolgt.

So richtig dies auch erscheint, so ist doch zu bedenken, daß auch das Facialisphänomen bei allen diesen Kindern fehlte, und außerdem zwei derselben schon über 2 Monate alt waren. In demselben Alter waren aber auch zwei weitere Fälle von Rosenstern, die schon eine typische elektrische Übererregbarkeit und ein Facialisphänomen hatten**.

Tetaniealter. Die verschiedensten Umstände begünstigen das Auftreten der Tetanie. Zum Teil werden dieselben sogar als Ursache der Erkrankung angesprochen. Abweichend von der üblichen Darstellungsart werden an dieser Stelle nur solche Erscheinungen besprochen, die vorwiegend klinisches Interesse beanspruchen.

Im allgemeinen gilt es als gesicherte Tatsache, daß „das Alter, in welchem Eklampsie und Laryngospasmus beginnen, sich etwa vom 4. Lebensmonat bis zum Ende des 2. Lebensjahres, bei der Tetanie***) bis zum Ende des 3. Lebensjahres erstreckt. Die größte Häufigkeit finden wir aber im 2. und 3. Lebensjahr" (Thiemich im Handb. von v. Pfaundler-Schloßmann, 1. Aufl.). Daß dieser letzte Satz zu Recht besteht, daran wird kein einigermaßen erfahrener Arzt zweifeln, anders ist es mit dem ersten Passus. Zunächst tritt die Tetanie (Spasmophilie im Sinne Thiemichs) doch nicht ganz so selten schon recht frühzeitig auf.

---

*) Stheeman bezeichnet die isolierte mechanische Nervenübererregbarkeit als ersten Grad des spasmophilen Zustandes, die isolierte elektrische Übererregbarkeit als den zweiten Grad, und die Kombination beider als das Zeichen eines mehr fortgeschrittenen Zustandes.

**) In diesem Zusammenhang sei übrigens nochmals auf die Disproportionalität aller Symptome, besonders der Stärke des Erbschen Phänomens im Vergleich mit den manifesten, hingewiesen, auf die neuerdings wieder Klose aufmerksam gemacht hat (s. oben). Auch Falta-Kahn betonen den schnellen Wechsel und das Fehlen einzelner Symptome bei Erwachsenen.

***) Thiemich, der ja das hier „Tetanie" genannte Krankheitsbild als „Spasmophilie" bezeichnet, versteht unter Tetanie die tonischen Extremitätenkrämpfe.

Schon bei Neugeborenen kommt hin und wieder scheinbar Tetanie zur Beobachtung. So beschreiben Phleps und Bliss entsprechende Fälle. Phleps fand bei den Neugeborenen einer tetanischen Mutter schon bei der Geburt anodische Übererregbarkeit und frühzeitiges Auftreten einer Kathodenschließungszuckung, sowie deutliche mechanische Übererregbarkeit der motorischen Nerven, ein von Bliss beobachtetes Kind hatte mit 6 Tagen manifeste Tetanie mit Facialis- und Trousseauschem Phänomen, $AOeZ = ASZ = 0{,}2$ MA, $KSZ = 0{,}4$ MA, $KOeZ = 1{,}0$ MA. Die größte Zahl von Beobachtungen hat Kehrer (6 Fälle). Seine Beobachtungen sind besonders von Klotz sehr abfällig kritisiert worden. Mögen auch einige seiner Fälle anfechtbar sein, so ist doch zu bedenken, daß auch er in einem Falle eine deutlich gesteigerte elektrische Erregbarkeit nachweisen konnte (Fall 3).

Auf den Befund eines Facialisphänomens ist vielleicht insofern beim Neugeborenen nicht besonders viel zu geben, als bei diesem scheinbar Gesichtsreflexe (Moro) vorkommen, die leicht ein echtes Facialisphänomen vortäuschen.

Bemerkenswert ist übrigens, daß auch Kehrer die Übererregbarkeitszustände vor allem bei Kindern tetanischer Mütter beobachtete.

Dagegen hat Stamm niemals Tetanie bei Neugeborenen beobachtet*).

Auch mir erscheint die Frage der Neugeborenen-Tetanie noch nicht spruchreif, um so weniger als die Entscheidung im einzelnen Falle, wie Ylppö mit Recht hervorhebt, durch die bekannte geringe elektrische Erregbarkeit der Neugeborenen und durch die Monotonie der Krämpfe bei denselben erschwert wird.

Aus denselben Gründen erscheint auch eine Stellungnahme den sogenannten „Stäupchen" gegenüber schwierig. Zipperling hat bei Neugeborenen, insbesondere bei Frühgeburten ein eigentümliches Krankheitsbild, Stäupchen genannt, beschrieben. Es handelt sich um Reizzustände der motorischen Sphäre, insbesondere im Gebiet der Augennerven und des Facialis. Diese „stillen Fraisen" können so stark sein, daß sie das Trinken erschweren, ja zeitweise unmöglich machen. Auch Koordinationsstörungen der Atmung kommen vor. Eine elektrische Übererregbarkeit wurde nicht gefunden.

Langstein, der Zipperlings Beobachtungen bestätigt, ist geneigt, die Stäupchen in den „spasmophilen Symptomenkomplex" einzureihen, da er bei solchen Kindern späterhin öfters das Auftreten des Facialisphänomens beobachtete, und ferner natürliche Ernährung den Zustand günstig, unnatürliche ungünstig beeinflußte.

Wenn auch also die Frage der Tetanie bei Neugeborenen noch weiterer Erklärung bedarf, so ist es doch heute schon sicher, daß eine echte Tetanie gar nicht selten im 1. Lebensvierteljahr auftritt.

---

*) Der von Higier beschriebene Fall erscheint mir nicht einwandfrei, auch der Fall von Escherich (Monogr. S. 42) ist nicht mit Sicherheit als Tetanie anzuerkennen.

B. Wolff hat die gesamte Literatur gesichtet, und 16 weitere Fälle aus der Grazer und Münchner Kinderklinik zusammengestellt. Solche Fälle von latenter und manifester Tetanie im 1. Lebensvierteljahr sind u. a. von Escherich, d'Éspine, Feer, Fischl, Kassowitz, Kirchgässer, Rosenstern und Spiegelberg beschrieben worden.

Rosenstern und Langstein weisen besonders darauf hin, daß angeborene Lebensschwäche (z. B. Frühgeburten) zum frühzeitigen Auftreten der Tetanie disponiert. Von 29 debilen Kindern Rosensterns traten tetanische Erscheinungen bei 2 Fällen im zweiten, bei 3 Fällen im dritten Lebensmonat auf.

Einfluß der Lebensschwäche. Lebensschwäche, ob nun durch Frühgeburt, Zwillingsgeburt oder anderen Ursachen bedingt, ist überhaupt ein Moment, das die Entstehung der Tetanie begünstigt. Das haben in Deutschland vor allem die schönen Untersuchungen von Rosenstern bewiesen. Er fand in einer fortlaufenden Untersuchungsreihe, die vom Juli bis Dezember währte, daß 76 Proz. aller beobachteten Debilen elektrisch übererregbar wurden, während Finkelstein an demselben Material bei Nicht-Debilen 55,7 Proz. gefunden hat. Bemerkenswert ist vor allem, daß vorausgehende Frauenmilchernährung die Debilen nicht vor der Tetanie schützte; sie wurden in demselben Prozentsatz (76 Proz.) davon ergriffen wie die künstlich genährten Kinder, ja 43 Proz. der Debilen bekamen noch während der Frauenmilchernährung eine latente Tetanie*).

Natürliche Ernährung. Ohne schon jetzt auf die umstrittene Ernährungsfrage bei der Tetanie einzugehen, genügt es festzustellen, daß auch, abgesehen von den Debilen, Brustkinder durchaus nicht fast ganz „immun" gegen Tetanie sind, wie zum Beispiel Stöltzner, Wickmann, Medin und Thiemich**) annehmen. Auch Finkelstein betont bekanntlich die große Seltenheit der Tetanie bei Brustkindern. Gegenüber 55,7 Proz. latenter Tetanie bei Flaschenkindern fand er nur in 2 Proz. eine solche bei reinen Brustkindern und in 8,3 Proz. bei Zwiemilchernährung. Risel hat Ähnliches festgestellt.

Dieser völlig oder fast völlig ablehnenden Haltung stehen aber andere Erfahrungen gegenüber, und dies scheint mir auch klinisch wichtig, da z. B. Birk bei der Besprechung der Differentialdiagnose von Epilepsie und Tetanie hervorhebt, daß nur die erstere zwischen Brust- und Flaschenkind keinen Unterschied macht.

Schon Escherich hat seiner Zeit hervorgehoben, daß er Finkelstein nur bedingt beipflichten könne; er veröffentlichte eine Tabelle

---

*) Es sei hier auch auf die interessante Beobachtung von Langstein an Zwillingen hingewiesen, bei denen sich schon im ersten Lebensquartal bei Frauenmilchernährung Rachitis entwickelte, während Tetanie bei beiden unter künstlicher Ernährung, bzw. Zwiemilchernährung im Anfang des zweiten Lebensquartals auftrat, bei Frauenmilch wieder verschwand.

**) Wickmann gibt an, daß Thiemich und Medin ihm auf eine Anfrage mitgeteilt haben, sie hätten niemals bei reinen Brustkindern Tetanie beobachtet.

nach der nur 55,6 Proz. der in der Schutzstelle des Vereins „Säuglingsschutz“ in Wien beobachteten Tetaniker künstlich, 44,3 Proz. aber natürlich ernährt waren*). Fischl fand unter 200 Tetanikern 30 Brustkinder, Cassel fand 10 Proz. Brustkinder. Auch Kassowitz, Hochsinger, Potpetschnigg, Fischl (Disk. Wien 1913) heben die relativ häufige Beteiligung derselben an der Tetanie hervor.

Raabe fand unter Göpperts oberschlesischen Privatklientel 3 tetanische Brustkinder unter 27 Tetanikern (11 Proz.).

Grabow berichtet über 8 Fälle von Tetanie, davon waren 4 längere Zeit gestillt worden. Besonders erwähnenswert ist die Familie, die Schiffer beobachtet hat. Es handelt sich um 7 Kinder, die trotz Brusternährung alle tetanisch wurden und zum Teil an dieser Erkrankung zugrunde gingen:

1. 15 Jahre alt, mit 2 Jahren Krämpfe;
2. Abort;
3. „
4. † im Anfall mit 14 Mon. (bis 12 Mon. Brust);
5. † „ „ „ 12 „ („ 10 „ „)
6. 18 Mon. gestillt, trotzdem jahrelang Tetanie, $KOeZ = 0{,}4$ MA;
7. 7 „ „ „ Tetanie.

Ich bin mir vollkommen bewußt, daß man bei der letzten Familie nur sagen kann, daß hier trotz natürlicher Ernährung die angeborene Konstitutionsschwäche zum Durchbruche gekommen ist; es ist auch weiterhin gar nicht zu bezweifeln, daß unnatürlich ernährte Kinder weit häufiger von der Tetanie befallen werden, als Brustkinder**), es kam hier nur darauf an, auf die klinische Tatsache hinzuweisen, daß auch Brustkinder nicht ganz selten an Tetanie erkranken, eine Tatsache, die meinem Gefühl nach allmählich dem Gedächtnis zu entschwinden droht.

Stoffwechsel.

Wir hatten schon bei der Feststellung des häufigen Vorkommens von Azeton und Acetessigsäure das Gebiet des Stoffwechsels betreten. Wenn wir uns jetzt den Stoffwechselstörungen als solchen zuwenden, so bedingt die Eigenart des Stoffes, daß wir jetzt schon therapeutische Versuche, ferner Tatsachen, die über Vorgänge der inneren Sekretion bekannt sind, sowie Ergebnisse des Tierexperimentes (Parathyreoidektomie) mit heranziehen müssen, ohne uns aber durch letztere in pathogenetischer Hinsicht binden zu wollen.

Kohlehydratstoffwechsel. P. Freund konnte bei einem Tetaniker, der Malzsuppe erhielt, Glykuronsäure im Harn nachweisen, die bei der

*) Dieser Tabelle liegt anodische Übererregbarkeit zugrunde. Kathodische Übererregbarkeit war nur bei 2 Kindern, darunter einem Brustkind, vorhanden. (Escherich, Monogr. S. 82.)

**) Nach Schabad ist das Verhältnis der Flaschen- zu Brustkindern wie 3 bzw. 2 : 1 (Diskuss. Verh. d. Ges. f. Kinderheilk. Wien 1913, S. 140).

Verabreichung von Milch verschwand. Da dieselbe bei einer kohlehydratreichen Nahrung auftrat, ist anzunehmen, daß ihr Erscheinen mit einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels im Zusammenhang stand.

Über eigentliche Zuckerausscheidung bei Tetanie ist anscheinend nichts bekannt.

Bei parathyreoidektomierten Tieren ist die Assimilationsgrenze für Zucker herabgesetzt (Eppinger, Falta und Rudinger, Falta-Rudinger, Cooke, Morel u. a.)*). Adrenalin hat bei solchen Tieren stets eine stark glykosurische Wirkung (Eppinger, Falta und Rudinger, Guleke). Bei Menschen konnten Falta-Kahn keine Herabsetzung der Zuckerassimilationsgrenze finden. Phleps spricht nur ganz allgemein von einer Mobilisierung der Kohlehydrate bei Tetanie. Adrenalin**) ruft nach Falta-Kahn im akuten Stadium der Tetanie bei Erwachsenen kardiovaskuläre Erscheinungen hervor, während beim Abklingen derselben die glykosurische Wirkung des Adrenalins oft deutlich wird.

J. Bauer sah nach Adrenalininjektion bei einer latenten Tetanie manifeste Symptome und Glykosurie auftreten***). Auch Falta-Rudinger erwähnen Exacerbation der Tetanie auf Einspritzung von Adrenalin. Schlesinger gibt an, daß er nach Adrenalineinspritzung das schon verschwundene Beinphänomen erneut nachweisen konnte†).

Bei tetanischen Kindern liegen, soweit mir bekannt, keine Untersuchungen über die Assimilationsgrenze des Zuckers vor. Im Hinblick auf die früher erwähnten Ausführungen von Moro-Kolb ist vielleicht aber der Hinweis gestattet, daß ich††) bei Ekzemkindern eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker, Cobliner Hyperglykämie gefunden haben.

Zybell wie Berend vermißten bei der kindlichen Tetanie jeden Einfluß von Adrenalin. Dagegen haben H. und L. Hirschfeld im Serum bei Rachitis, Tetanie und exsudativer Diathese eine Vermehrung der vasokonstringierenden Substanzen gefunden, die bei Tetanie am deutlichsten zutage trat. Ihre Ergebnisse sind von Samelson heftig angegriffen worden, der an der angewendeten Untersuchungstechnik

---

*) Ein näheres Eingehen auf diese Frage muß ich mir versagen. Ich verweise auf die einschlägige Literatur, besonders auf die Zusammenfassungen von Biedl, Rudinger und Mac-Callum.

**) Die Frage der Adrenalinwirkung bei Tetanie ist äußerst kompliziert, einmal wegen der Dissoziation der Wirkung, dann aber auch, weil die Tetaniker zum Teil stark auf Pilocarpin reagieren (Falta-Kahn). Eine Erörterung dieser Fragen würde zur Besprechung der Vagotonie (Eppinger-Heß) und ähnlicher Fragen des vegetativen Nervensystems führen, was nicht beabsichtigt ist. Es muß daher auf die einschlägige Literatur, u. a. auch auf die Arbeiten von Falta-Kahn und J. Bauer verwiesen werden.

***) J. Bauer sah merkwürdigerweise nach vorübergehender Exacerbation in einem Falle von Osteomalacie und Tetanie die latenten und manifesten Symptome unter Adrenalinbehandlung verschwinden.

†) J. Bauer gibt weiterhin an, daß Bondi sowie Marek bei Osteomalacie nach Adrenalininjektion Tetanie auftreten sahen.

††) Aschenheim, Über Zuckerausscheidung im Kindesalter. Verh. d. 26. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1909.

Kritik übt. Hirschfelds halten demgegenüber ihre Befunde aufrecht, auch Berend konnte keine Vermehrung der vasokonstriktorischen Substanzen im Blute von tetaniekranken Kindern finden.

Fettstoffwechsel. Was den Fettstoffwechsel anbetrifft, so sind mir nur die Befunde von Cybulski bekannt. Dieser fand eine Fettresorption von:

im akuten Stadium	90,3 Proz.
in der Reparation	97,3 Proz.
nach Abheilung	98 Proz.*)

Dieser Mangel an genaueren Untersuchungen des Fettstoffwechsels ist sehr bedauerlich. Denn das Vorhandensein einer Acetonurie lassen, wie Freudenberg-Klocman betonen, eine Störung des Fettstoffwechsels durchaus im Bereich des Möglichen erscheinen**).

N-Stoffwechsel. Auch über den Stickstoffwechsel liegen beim Kinde nur spärliche Beobachtungen vor, was wohl zum Teil seinen Grund darin hat, daß eine Tetanie ohne Rachitis eine Seltenheit ist. Mir sind nur die Untersuchungen von Schabad an zwei rachitischen und von Cybulski an einem, angeblich nicht rachitischen Tetaniker bekannt. Schabads Versuchskinder waren aber 3 und $2^1/_2$ Jahre alt. Bei dem ersteren fand er eine N-Resorption von 81,3 Proz. und eine N-Retention von 38,85 Proz. bei gemischter Kost. Auch bei dem zweiten Kinde war die N-Bilanz positiv. Cybulskis Versuchskind war 7 Monate alt. Der erste Stoffwechselversuch an diesem erfolgte bei einer Ernährung von $^2/_5$ Milch und $^3/_5$ Haferschleim und 25 g Rohrzucker zur Zeit einer manifesten Tetanie, der zweite und dritte Stoffwechselversuch bei Frauenmilchernährung; der zweite fällt in die Zeit der Abheilung (eklamptische Anfälle geschwunden, seltene Stimmritzenkrämpfe), der dritte Versuch war 1 Monat später:

N-Stoffwechsel.

	Resorption	Retention
1. Versuch	83,7 Proz.	0 Proz.
2. „	82,8 „	15,5 „
3. „	88,8 „	12,5 „

Schlüsse irgendwelcher Art sind hieraus nicht zu ziehen.

Wichtiger erscheint aber in Anbetracht der doch häufigen Azetonurie die Acidose Frage. Für das Kindesalter ist auch hierüber wenig bekannt.

Ylppö hat nachgewiesen, daß die wahre Reaktion der Lumbalflüssigkeit nicht gegen die Norm verändert ist (PH = 7,78).

Beim erwachsenen Tetaniker liegen Untersuchungen von Falta-Kahn vor. Sie kommen zu folgendem Resultat: „Im akuten Stadium

*) Nähere Angaben über den Fall von Cybulski finden sich beim N-Stoffwechsel, ein näheres Eingehen auf die gegen seine Verwendbarkeit erhobenen Einwände beim Ca-Stoffwechsel.

**) Auch Geßner nimmt bei Rachitis und wohl auch bei Tetanie auf Grund theoretischer Erwägungen eine Störung des Fettstoffwechsels an.

der Tetanie ist die NH_3-Ausscheidung meist relativ und absolut vermehrt. Die Aminosäurefraktion ist meist normal, hingegen ist der Peptid-Stickstoff in allen unseren Versuchen oft sogar beträchtlich vermehrt. Zufuhr von Glykokoll erhöht diese Werte meist nur unwesentlich. Unmittelbar nach Abklingen der akuten Tetanie sind die Werte für den Peptid-Stickstoff meist noch hoch, aber deutlich niedriger als im akuten Stadium, oder sie sind bereits wieder normal geworden. Auch die Erhöhung der NH_3-N-Werte kann anscheinend das akute Stadium noch eine zeitlang überdauern.“ Worauf diese Störung des Eiweiß-Stoffwechsel zurückgeht, darüber sind letzten Endes nur Vermutungen und Rückschlüsse auf Befunde bei parathyreopriven Tieren erlaubt.

Bei diesen sprechen die meisten Befunde für eine schwere Stoffwechselstörung, die in einer Acidose ihren Ausdruck findet (Biedl (Zusammenfassung), ferner Berend, Cooke*), Mac-Callum und Vögtlin, Phleps u. a.).

Morel fand 3 Tage nach der Parathyreoidektomie bei Hunden:

A. im Harn:

1. vermehrte Ausscheidung von Ca, Mg und S.
2. Vermehrung des Gesamt-N.
3. Anwachsen des NH_3-Koeffizienten im Gesamt-N.
4. Verminderung (korrelativ) des Harnstoffs.
5. Auftreten von Acetessigsäure.
6. Auftreten von Milchsäure.

B. im Blute:

1. Anwachsen des NH_3.
2. Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Dextrose.

Nicht ganz zu demselben, aber ähnlichem Resultat ist Greenwald (zit. nach Mac-Callum) gekommen. Er fand nach Exstirpation der Nebenschilddrüsen:

1. Die Stickstoffausscheidung war erst nach dem Auftreten der Tetanie gesteigert.
2. Die Harnstoffkomponente war im Verhältnis zur Menge des Gesamtstickstoffs herabgesetzt.
3. Die Ammoniakkomponente war verhältnismäßig nur wenig, wenn überhaupt gesteigert.
4. Die Konzentration des Blutes an NH_3 war normal.
5. Die Kreatininausscheidung war ungefähr dieselbe wie vor der Operation oder wenig herabgesetzt.
6. Das Kreatin im Urin war erheblich vermehrt.
7. Der Purinstickstoff im Urin war vermehrt.
8. Die nicht spezifizierbare Stickstoffkomponente im Urin war gesteigert.

*) Cooke fand u. a. bei parathyreopriven Hunden eine Vermehrung der N- und NH_3-Ausscheidung, desgleichen Mac-Callum und Vögtlin, Berkeley und Beebe u. a., vgl. Biedl und Mac-Callum, Ergebnisse der inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 11.

9. Die Ausscheidung von Schwefel im Urin war vermehrt. Die Zunahme beruhte hauptsächlich auf der Zunahme der anorganischen Sulfate und des neutralen Schwefels.

10. In den ersten paar Tagen nach der Exstirpation der Nebenschilddrüsen war die Phosphorausscheidung sehr deutlich vermindert. Dagegen trat nach dem Erscheinen der tetanischen Symptome eine Steigerung der Ausfuhr ein.

Wenn auch beim Menschen bisher nur wenige Stoffwechselversuche über die organischen Bestandteile bei Tetanie vorliegen, so glaube ich doch, daß man auf Grund der vorliegenden Tatsachen unter Berücksichtigung der Befunde im Tierexperiment zu der Annahme einer allgemeinen Stoffwechselstörung berechtigt ist, bei der besonders acidotische Erscheinungen im Vordergrund zu stehen scheinen*).

Salzstoffwechsel. Einen breiten Raum in der Literatur der letzten Jahre über Tetanie nehmen Untersuchungen über den Salzstoffwechsel ein. Es würde nur die Wiederholung von Altbekanntem sein, wenn wir hier mehr als eine Übersicht über die gesamten Ergebnisse der Untersuchungen des anorganischen Stoffwechsels bei Tetanie bringen würden. Ich verweise deshalb auf die Arbeiten von Mac-Callum (ausgedehntes Literaturverzeichnis), Biedl, Lust, Rosenstern, Zybell, Aschenheim u. a. Besonders möchte ich die außerordentlich übersichtliche Arbeit von Rosenstern hervorheben. Die genannten Arbeiten bilden die Grundlagen der nachfolgenden Ausführungen.

Zunächst stand nur der Kalkstoffwechsel im Vordergrund des Interesses. Rosenstern hat einen Teil der bis 1910 über diesen vorliegenden Befunde in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

	Ca-Verminderung		Normaler Ca-Gehalt	
	Tier	Mensch	Tier	Mensch
Gehirn:	Mac Callum und Vögtlin.	Quest. Silvestri. Ramacci.	—	M. Cohn, Leopold und v. Reuß[1]).
Blut:	Mac Callum und Vögtlin.	Cattaneo.	—	—
Stoffwechselbilanz:	Mac Callum und Vögtlin.	Cybulski[2]).	—	—
Kalkarme Fütterung machte:	bei Quest Übererregbarkeit.	—	bei Stöltzner keine Übererregbarkeit.	—

*) Nach Biedl findet sich bei parathyreopriven Tieren häufig eine fettige Leberdegeneration, was sicherlich im Hinblick auf die Störung des N-Stoffwechsels von Interesse ist.

[1]) Leopold und v. Reuß fanden den Gesamtkalkgehalt bei parathyreopriven ausgewachsenen Ratten höher als normal, dagegen bei wachsenden Tieren niedriger. Die Kalkverteilung in den Geweben verschob sich in allen Fällen zugunsten der Weichteile.

[2]) Gegen die Befunde von Cybulski wird eingewendet (z. B. Rosenstern, Schabad), daß die erste Periode der manifesten Tetanie mit der zweiten Periode

Ich möchte dieselbe Tabelle nach dem heutigen Stande unseres Wissens, wie folgt, aufstellen und auch hier zunächst nur den Kalkstoffwechsel berücksichtigen:

	Ca-Verminderung		Normaler Ca-Gehalt	
	Tier	Mensch	Tier	Mensch
Gehirn:	Mac Callum und Vögtlin. Aschenheim (parath. Tier). Weigert (Krampfhund).	Quest. Silvestri[1]). Aschenheim[2]).	Cooke[3]). Parhon, Dumitresko, Nissipesko.	M. Cohn. Leopold-v. Reuß.
Gesamtorganismus:	Leopold-v. Reuß (b. wachsendem) Tier).	—	Leopold-v. Reuß (bei ausgewachsenem Tier).	—
Muskulatur:	Aschenheim.	—	—	Stöltzner (angebl. Vermehrung, keine Kontrolle).
Blut[4]):	Mac Callum-Vögtlin	Cattaneo[5]). Neurath. Katzenellenbogen[5]). Stheeman[5])[6]).	—	Pollini. Longo.
Stoffwechselbilanz:	Mac Callum-Vögtlin. Morel.	Cybulski. Schabad[7]). Oddo-Sarles. Haskins-Gerstenberger[8]). Orgler[9]).	—	Schwarz-Baß.
Kalkarme Fütterung machte:	Übererregbarkeit bei Quest. Aron Sebauer (1. Fall klon. ton. Krämpfe).	—	Keine Übererregbarkeit bei Stöltzner. Pexa.	—

der abheilenden bzw. der dritten, der abgeheilten Tetanie nicht gut verglichen werden kann, weil in der ersten Periode $^2/_3$ Milch, in der zweiten und dritten Frauenmilch verabreicht worden sind, und überdies in der ersten Periode der N-Stoffwechsel eine negative Bilanz hatte. Dieser Einwand erscheint zunächst vollkommen berechtigt, indessen ist meiner Ansicht nach, wie auch Quest betont, ein Vergleich der zweiten und dritten Periode anstandslos möglich. Diese unterschieden sich aber klinisch deutlich voneinander, da in der zweiten Periode die Tetanie zwar im Abklingen, aber doch noch vorhanden war, in der dritten Periode dagegen alle tetanischen Erscheinungen fehlten. In der zweiten Periode betrug aber die Ca-Retention 53,7 Proz., in der zweiten dagegen 87,2 Proz.

[1]) Siehe Rosenstern.

[2]) Nicht in allen Fällen, siehe weiter unten.

[3]) Vermehrung des Kalkgehaltes in den Gehirnen.

[4]) Die Methodik aller bisherigen Blutanalysen, soweit sie nicht nach der Wrightschen Methode — gegen die auch gewisse Bedenken bestehen — ausgeführt worden sind, sind in der letzten Zeit durch Jansen einer scharfen Kritik unterzogen worden.

[5]) Nach der Wrightschen Methode bestimmt.

[6]) Bei älteren Kindern.

[7]) 3 Fälle, davon 2 manifeste Tetanie, alle Rachitis + Tetanie. Wenn auch die absolute Kalkretention ziemlich groß war (Orgler), so betrug doch die pro-

Weiterhin ist zu erwähnen, daß Kehrer beim erwachsenen Menschen, Neurath und Mac Callum-K. M. Vogel beim Hunde nach Oxalsäurevergiftung, bei der es wahrscheinlich zur Bindung und Ausfällung eines Teiles des zirkulierenden Kalkes kommt, manifeste und latente tetanische Erscheinung festgestellt haben.

Stöltzner hat bekanntlich die Theorie aufgestellt, daß die Tetanie eine Folge einer Kalkstauung ist; späterhin hat er dieselbe dahin berichtigt, daß eine mittlere Kalkkonzentration auf das Nervensystem reizend wirkt, kleine und sehr große Kalkkonzentrationen dagegen lähmend. Er stützte sich dabei auf Untersuchungen von Meltzer u. a. (Literatur bei Rosenstern u. a.), die nachgewiesen haben, daß Kalk unter gewissen Umständen reizend wirken kann.

Dieser Anschauung Stöltzners hat bekanntlich in dieser Form keine Bestätigung gefunden, im Gegenteil konnte nachgewiesen werden, daß die Verabreichung von Kalkverbindungen bei der Tetanie eine beruhigende Wirkung ausüben (Rosenstern, Lust, Blühdorn, Göppert, Rohmer, ital. Autoren u. a.)*). Indessen fand Risel doch ausnahmsweise nach Kalkgaben eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit. Dies muß erwähnt werden, weil sich doch neuerdings wieder Stimmen erheben, welche zwar weit davon entfernt sind, die Stöltznersche Kalkstauungstheorie anzuerkennen, die in dieser Form auch sicher unberechtigt ist, welche aber doch andererseits wieder darauf hinweisen, daß Kalk unter Umständen reizend wirken kann (Behrend, Lust, Zybell). So sagt Lust ausdrücklich: „Die Wirkung des Kalkes auf das Nervensystem hängt in allererster Linie ab von der Höhe seiner Konzentration. Das wohl ist des Rätsels Lösung für die sich widersprechenden Ergebnisse usw."

Zybell hat 34 Versuche an 22 Kindern gemacht. Gereicht wurden verschiedene Kalksalze in Einzeldosen von 1,5 bis 8 g. In 61 Proz. hatte der Kalk eine die elektrische Erregbarkeit (*KOeZ*) herabsetzende Wirkung, in 25 Proz. keine oder fast keine Wirkung, in 14 Proz. (4 Fälle) eine erregbarkeitssteigernde Wirkung**). Die günstige Wirkung hielt 4 bis 24 Stunden an, meist wurde der Ausgangswert an der Kathode nicht wieder erreicht, in 25 Proz. war aber die Kathodenöffnungszuckung darnach

---

zentuale Retention im 1. Falle nur 4,41 Proz. CaO, im 2. Falle 13,23 Proz., im 3. Falle (ohne Phosphorlebertran) 15,23 Proz., (mit Phosphorlebertran) bei vorhandener Besserung 76,67 Proz.; sie stieg bei Zugabe von essigsaurem Kalk auf 35,05 Proz. Es bestand Vermehrung des Kotkalkes und Kotphosphors auf Kosten des Harnkalkes und Harnphosphors, dabei ein Phosphordefizit stärker, als dem Kalkverlust entsprach.

⁵) Von den Autoren wird keine Störung des Kalkstoffwechsels angenommen. Mir erscheint aber eine Kalkretention von 19,4 Proz. und 11,7 Proz. bedeutend unter der Norm.

⁶) Karpopedalspasmen, Facialisphänomen; Rachitis +; CaO-Defizit = — 0,550 g CaO.

*) Vgl. Therapie.

**) Rosenstern hat niemals eine erregbarkeitssteigernde Wirkung des Kalkes feststellen können.

niedriger als vor der Kalkdarreichung. Die Anodenöffnungszuckung wurde nur in 32 Proz. der Fälle günstig beeinflußt, 57 Proz. blieben unverändert, 11 Proz. wurden verschlechtert. Eine Beeinflussung der Schließungszuckungen konnte Zybell nicht feststellen. Eine Beeinflussung der klinischen Erscheinungen fand Zybell auch im Gegensatz zu den meisten anderen Beobachtern, wie Blühdorn, Göppert, Lust, Netter nicht.

Überblicken wir nun alle bisher bekannt gewordenen Tatsachen über den Kalkstoffwechsel bei Tetanie, so muß man meiner Meinung nach doch unbedingt zu der Ansicht kommen, daß eine spezifische Störung desselben vorliegt.

Trotzdem ist es durchaus möglich, daß die therapeutische Kalkwirkung nicht spezifisch ist, wie dies von vielen Autoren angenommen wird (z. B. Lust, Blühdorn). Indessen scheint auch diese Frage mir durchaus noch nicht geklärt und eine, wenigstens teilweise, spezifische Wirkung des Kalkes durchaus im Bereich des Möglichen*).

Wenn ich also auch auf dem Standpunkt stehe, eine Störung des Kalkstoffwechsels bei Tetanie anzunehmen, so muß doch unbedingt anerkannt werden, daß der Mechanismus derselben durchaus noch nicht klar ist. Ob stets eine Kalkverarmung des Organismus eintritt, kann noch zweifelhaft erscheinen. Soviel ist aber sicher, daß stets die regulatorische Fähigkeit des Kalkes auf die Bewegungsphänomene bei Tetanie (Rosenstern) gestört ist. Dies wird meistens auf einer Kalkverarmung des Organismus beruhen, es kann aber auch durch Störungen im gesamten Salzstoffwechsel bzw. in dem anderer Salze bedingt seien, die erst sekundär den Kalkstoffwechsel beeinflussen.

Damit rückt die Frage der Korrelationsstörungen der Salze in den Vordergrund, die ja überhaupt in der Biologie die einseitige Betrachtungsweise eines einzigen Stoffes als Materia peccans allmählich verdrängt. In der Tat hat sich das Interesse bei der Tetanie allmählich dem gesamten Salzstoffwechsel zugewendet. Zunächst müssen wir auch hier wieder sehen, was über den Stoffwechsel der einzelnen Salze an sich bekannt ist.

Nach Schabad**) verhält sich der Phosphorstoffwechsel bei der Tetanie ebenso wie bei der Rachitis, d. h. die Phosphorausscheidung steigt nicht nur proportional der vermehrten Kalkausscheidung an, sondern ist sogar im Verhältnis zur letzteren vermehrt. Bei parathyreopriven Tieren fand Greenwald dasselbe.

Über den Magnesiumstoffwechsel bei der Tetanie der Kinder ist so gut wie nichts bekannt. Berend äußert, wohl auf Grund von Tierexperimenten, die Ansicht, daß bei Tetanie eine Störung des Mg-Stoffwechsels besteht. Die Erfolge der Magnesiumbehandlung werden von Berend, Klose u. a. nur symptomatisch aufgefaßt. Eine ähnliche

*) Vgl. Therapie.
**) Auch Berend erwähnt ganz allgemein eine Störung des Phosphorstoffwechsels.

Ansicht äußerte Zybell, er konnte zwar eine Beeinflussung der elektrischen Erregbarkeit, aber nicht der klinischen Symptome durch Magnesium feststellen.

Bei parathyreopriven Tieren haben Bolaffio, Tedesco und Falta (vgl. Falta-Kahn), Morel, Cooke eine vermehrte Magnesiumausscheidung festgestellt.

Wichtiger als diese Salze ist das Verhalten der Antagonisten der Erdalkalien, der Alkalien Natrium und Kalium. Leider liegen über diese keinerlei Stoffwechseluntersuchungen ausgedehnterer Natur beim Menschen vor. Nur Falta-Kahn erwähnen auf Grund der oben angeführten Untersuchungen „Steigerungen der Cl-, Mg-, Na- und K-Ausscheidung“ bei parathyreoidektomierten Hunden. Alles, was wir über die Alkalien bei der Tetanie wissen, baut sich mehr oder minder auf therapeutische Erfahrungen und auf chemische Organuntersuchungen auf. Rosenstern sah auf Zufuhr von Kochsalz eine Steigerung der anodischen Erregbarkeit und Wiederauftreten von Laryngospasmus, Zybell vermißte jeden spezifischen Einfluß. Lusts Resultate halten die Mitte zwischen denen von Rosenstern und Zybell. Er konnte zwar in vielen Fällen nach Zufuhr von NaCl eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit feststellen, doch waren die Reaktionen schwach und vorübergehend. Bei Entziehung von Kochsalz (molkenfreie Kost bzw. ungesalzene Mehlsuppe) fand Lust, daß ungefähr die Hälfte aller Kinder mit einem schnellen Sinken der gesteigerten Erregbarkeit reagierten, während die andere Hälfte völlig unbeeinflußt blieb.

Dagegen scheint ziemliche Einigkeit darüber zu bestehen, daß Kalium reizend und die Erregbarkeit steigernd wirkt (Lust, MacCallum, Zybell u. a.)*).

Die zuletzt erörterten Tatsachen sind nun unter Berücksichtigung der Wechselwirkung der verschiedenen Salze von Interesse. Schon Stöltzner hatte 1908 gesagt, daß die Erregbarkeit der Muskeln von der molekularen Konzentration von Na, K, Ca, Mg abhinge.

Auf Grund der Löbschen Untersuchungen und Theorien habe ich 1910 das Zentralnervensystem von Kindern, die an Tetanie gelitten hatten, und von parathyreopriven Hunden auf Erdalkalien- und Alkaliengehalt hin untersucht. Ich kam damals zu dem Resultat, daß der absolute Kalkgehalt des Zentralnervensystems meist, aber nicht immer vermindert ist, daß es aber vor allem auf die Relation von $\frac{\text{Alkalien}}{\text{Erdalkalien}}$ bei der menschlichen und tierischen Tetanie ankommt. Ich schrieb: „Das Wichtige und Typische für die Spasmophilie ist das Verhältnis von Alkalien zu Erdalkalien bzw. ihren Salzen. Eine Veränderung des Gehaltes des Zentralnervensystems an jenen Salzen, die zu einer Vergrößerung des Quotienten $\frac{\text{Alkalien}}{\text{Erdalkalien}}$ führen, löst den

*) Nach Mac Callum und Vögtlin rufen K-Salze bei parathyreopriven Tieren eine Exacerbation der tetanischen Symptome hervor.

Symptomenkomplex der Spasmophilie aus." Man ist vielleicht berechtigt, diesen Quotienten als „Erregbarkeitsquotienten" zu bezeichnen. Meine Anschauung hat, soweit ich sehe, allgemeine Anerkennung gefunden (Lust, Mac-Callum, Reiß, Zybell). Vor allem hat Lust durch seine Beobachtungen klinisch die Bedeutung der Salzrelation bestätigt. Er beobachtete 2 Kinder, bei denen gleichzeitig mit dem Auftreten von Ödemen manifeste bzw. latente tetanische Erscheinungen auftraten und mit dem Zurückgehen der Ödeme wieder schwanden. Einen ähnlichen Fall hat Raabe beobachtet.

Das Auffällige an der Beobachtung von Lust ist das besonders starke Hervortreten der anodischen Übererregbarkeit. Daß mit dem Auftreten und Verschwinden von Ödemen starke Schwankungen im Salzgehalt des Organismus, insbesondere in seinem Gehalt an Alkalien verbunden sind, ist nicht zu bezweifeln. Es liegt also nahe, in diesen Fällen das Auftreten der tetanischen Erscheinungen mit einer Anhäufung von Alkalien in Zusammenhang zu bringen, das heißt, in diesen Fällen würden im Erregbarkeitsquotienten nicht — wie gewöhnlich — die Erdalkalien vermindert, sondern die Alkalien vermehrt werden.

Auch in anderer Hinsicht sind die Lustschen Befunde — worauf er selbst schon hinweist — von Wichtigkeit. Reiß ist bekanntlich bei Untersuchungen über die Einwirkung verschiedener Salze auf die elektrische Reaktion zu dem Schluß gekommen*), daß durch Ca-Verminderung die meisten Symptome der elektrischen Übererregbarkeit zu erklären sind. Die anodische Übererregbarkeit wird aber hierdurch nicht restlos erklärt. Im Zusammenhang mit dieser Tatsache ist die auffallend starke anodische Übererregbarkeit in dem Falle von Lust bei gleichzeitiger Alkalienstauung von großem Interesse, da man unwillkürlich an einen Zusammenhang dieser beiden Momente denkt. Es muß aber betont werden, daß nach Reiß zwar Na reizend, K aber hemmend wirkt. Die Verhältnisse sind also noch nicht vollkommen klar und manches Rätsel harrt noch seiner Lösung.

Alles in allem ergibt sich aber doch als Tatsache, daß bei der Tetanie eine Korrelationsstörung der Salze vorliegt.

Peritz, der auch diesen Standpunkt vertritt, hat in theoretischen Überlegungen darauf hingewiesen, welche schwerwiegenden Folgen eine geringfügige Verschiebung des Verhältnisses von Alkalien zu Erdalkalien im Gehirn zur Folge hat. So sagt er u. a.: „Es wäre wohl leicht möglich, daß durch einen veränderten Gehalt des Serums an diesen Salzen — nämlich Na, K, Ca, Mag —, also dadurch, daß die relativen Massen gegeneinander verschoben werden, die semipermeable Membran in ihrer Durchlässigkeit für Wasser geändert wird. Dadurch würde das Gehirn der Kinder stärker quellen. Auf diese Weise können aber Veränderungen in den Ganglienzellen entstehen, die zu dauernden Schädigungen führen." **)

*) Wegen Einzelheiten muß auf die Arbeit von Reiß verwiesen werden.

**) Peritz weist weiterhin darauf hin, daß geringe Veränderungen in der Ca-Konzentration zur Ausflockung des Gehirnlecithins führen können.

Pathologie.

Wir haben die tetanischen Krämpfe bisher a priori als funktionelle bezeichnet und damit angedeutet, daß organische Veränderungen im Nervensystem nicht vorliegen. Nachdem aber nun ausführlich Klinik und Stoffwechsel der Tetanie besprochen worden ist, drängt sich doch die Frage auf, ob für dieses scharf umrissene Krankheitsbild keinerlei Veränderungen im Organismus zu finden sind. Erst nach Erledigung dieser Frage können wir uns der Pathogenese zuwenden.

Zentralnervensystem. Schon Escherich hat 1909 betont, daß irgendwelche für Tetanie typische Veränderungen im Zentralnervensystem bisher nicht gefunden seien; er stützt sich bei dieser Anschauung auf sehr eingehende Untersuchungen von Thiemich und Zappert. Neuerdings haben Zappert über sechs und Toyofuku über einen Fall von kindlicher Tetanie berichtet, in deren Zentralnervensystem beide keinerlei spezifische Veränderungen feststellen konnten. Rudinger sieht aber unspezifische Veränderungen, die sich in einer Anzahl von Tetaniefällen an den Vorderhornganglienzellen fanden (N. Weiß, Zappert, vgl. v. Frankl-Hochwart) als eine Folge der Tetanie an.

Gegenüber diesen negativen Befunden an den spezifischen Gehirn- und Rückenmarkelementen scheint mir eine Beobachtung wichtig zu sein, die schon von vielen älteren Autoren, wie Kassowitz*) und Escherich gemacht worden ist, die aber in der letzten Zeit sehr in den Hintergrund getreten ist. Es handelt sich um die Tatsache, daß die Gehirne und Rückenmarke der an Tetanie verstorbenen Kinder sehr häufig einen auffallenden Blut- und Saftreichtum aufweisen, so daß oft von einem Ödem des Gehirns und des Rückenmarkes die Rede ist**).

Escherich selbst fand unter 23 Grazer Obduktionen 6 mal einen mäßigen Hydrocephalus internus. Dieser Befund wird von mehreren neueren Autoren, wie Fischl, Cohn, Stöltzner, Wieland, Phleps, Eckert (bei Keuchhusten), bestätigt, aber nur wenige, wie z. B. Peritz, haben auf diesen Befund größeren Wert gelegt***). Da wir schon wiederholt auf seine Ausführungen eingegangen sind, verweise ich auf diese. Mir erscheint gerade unter Berücksichtigung der Peritzschen Gedankengänge die Tatsache, daß sich so häufig Gehirnödeme (wie auch andere Ödeme) bei Tetanie finden, nicht unwichtig. Dies fügt

*) Ich nenne hier, wie ich glaube, mit Recht Kassowitz und lasse dabei mit Bewußtsein außer acht, daß er die häufige Hyperämie der Hirnsubstanz als Folge der Hyperämie der rachitischen Schädelknochen auffaßt, da es sich hier nur um die Feststellung der Tatsachen handelt.

**) Es sei hier an den klinischen Befund des gesteigerten Lumbaldrucks erinnert.

***) Wenn auch nicht direkt hierhergehörig, sei doch erwähnt, daß Klose-Vogt bei thymektomierten Tieren mit tetanieähnlichen Erscheinungen Gehirnödem gefunden haben. Sie bringen dies mit einer kolloidalen Quellung des Gewebes infolge einer Säurevergiftung in Zusammenhang (Nucleinsäuretheorie).

sich gut in den Rahmen der Korrelationsstörungen des Salzstoffwechsels bei Tetanie, wie wir ihn eben besprochen haben*).

Parathyreoideae. Einen breiten Raum in den Erörterungen über die Tetanie hat in den letzten Jahren bekanntlich die Epitelkörperchentheorie eingenommen.

Es erscheint mir aber zunächst einmal notwendig — unabhängig von jeder Theorie — an dieser Stelle rein objektiv festzustellen, ob und welche Veränderungen dieser Drüsen mit innerer Sekretion bei der infantilen Tetanie beobachtet worden sind**).

Es ergibt sich hierbei sofort die Schwierigkeit, daß schon bezüglich der Histologie der Parathyreoideae noch keine vollkommene Einigung erzielt zu sein scheint (Übersicht bei Rudinger, 1908; Biedl, 1913; Mac Callum, 1913).

Bekanntlich sind die Epithelkörperchen Drüsen ohne Ausführungsgang. Ihr Parenchym besteht beim Erwachsenen aus zwei Arten von Zellen, einmal aus den sogenannten Hauptzellen, ziemlich großen polygonalen Zellen, deren Plasma sich mit Eosin schlecht oder gar nicht färbt, und die einen sich ziemlich intensiv färbenden Kern besitzen, ferner aus den oxyphilen oder chromophilen Zellen (Welsh), deren Protoplasma saure Farbstoffe begierig aufnimmt, und deren Kern klein und zentral gelegen ist.

Über die feinere Histologie der Epithelkörperchen, besonders beim Säugling, scheinen nun aber noch divergente Ansichten zu bestehen, und es erscheint daher berechtigt, die verschiedenen Untersuchungsbefunde nebeneinander zu stellen.

Getzowa***) unterscheidet: a) wasserhelle Zellen, beim Neugeborenen fast nur vorhanden. Scharfe, eosinrote Grenzlinien, aber kein tingibles Protoplasma, Kern stark exzentrisch;

b) rosarote Zellen, Zelleib ausgefüllt durch feinkörniges Protoplasma; sie besitzen ebenfalls eine polyedrische Zellenmembran. Übergänge zu den wasserhellen Zellen vorhanden. Die rosaroten Zellen erreichen nie eine solche bedeutende Größe wie die wasserhellen, beide bilden die Hauptmasse des epithelialen Teiles der Epithelkörperchen (Getzowa betrachtet diese rosaroten Zellen als sekretgefüllte Zellen und die wasserhellen als ein Vorstadium derselben; beide zusammen bilden die Hauptzellen von Welsh);

c) oxyphile Zellen. Kern klein, rund, fast gleichmäßig dunkelblau. Protoplasma gleichmäßig grob, rosarot gekörnt oder auch fein vakuolär;

---

*) Wenn Grosser gegen meine Aschebestimmungen in Gehirnen von Tetanikern seinerzeit eingewendet hat, der Ödemgehalt der Gehirne bedeute bei solchen Untersuchungen eine Fehlerquelle, so erscheint auch — abgesehen von allen übrigen, was ich schon in Königsberg gegen Grosser einwenden konnte — gerade dieser scheinbare Fehler als ein Vorzug.

**) Da die Untersuchungen von den meisten Autoren in pathogenetischer Absicht ausgeführt worden sind, läßt es sich nicht durchweg vermeiden, auch über die Befunde bei Nichttetanikern (Kontrollen) zu berichten.

***) Wörtlich, mit geringen Auslassungen.

Zellgrenzen rot, geradlinig, mit scharfen Winkeln. Durch die Größe und starke Tinktion heben sie sich schon bei Lupenvergrößerung als eosinophile Inseln stark ab." Getzowa fand sie erst vom 7. Lebensjahre ab, möchte aber ein früheres, vereinzeltes Vorkommen nicht ganz ausschließen.

Nach Yanase ist der histologische Aufbau der Epithelkörperchen beim Kinde ähnlich wie beim Erwachsenen; nur wiegt der kompakte Bau vor. Die Hauptzellen sind meist hell. Oxyphile Zellen fand er zum erstenmal im 5. Lebensjahr.

Haberfeld schreibt (1911): „Zunächst ist uns in den Epithelkörperchen des Kindes folgendes histologische Detail aufgefallen. Schon bei ganz oberflächlicher Betrachtung fällt im mikroskopischen Schnitte eine Differenz in der Farbe des Zentrums zu der Farbe der Peripherie in dem Sinne auf, als das Zentrum viel dunkler und satter gefärbt ist, die Peripherie viel heller. Bei genauer Betrachtung finden wir diese Farbendifferenz durch folgendes bedingt: Im Zentrum liegen ausschließlich kleine Zellen mit unscharfen Grenzen und einem schmalen, sattgefärbten Protoplasma, während die Zellen in der Peripherie ein unvergleichlich viel größeres, helleres Protoplasma haben und große, scharfe Zellgrenzen darbieten; es sind dies die wasserhellen Zellen. Diese periphere helle Zone scheint schon deswegen, weil sie sich ausschließlich in der frühen Jugend findet, mit dem Wachstum der Epithelkörperchen im Zusammenhang zu stehen usw."

Andere Zellbilder hat wieder Königstein gesehen, doch kommen diese für uns weniger in Betracht, weil seine Untersuchungen an Epithelkörperchen von Erwachsenen ausgeführt worden sind. Sie decken sich aber auch nicht mit den oben beschriebenen Befunden.

Vor allem gehen auch über das erste Auftreten und die Bedeutung der oxyphilen Zellen die Ansichten weit auseinander. Rudinger, Harvier, auch Grosser glauben sie schon beim Säugling gesehen zu haben. So schreibt Rudinger*) ganz allgemein: „Beide Zelltypen finden sich in jedem Alter." Grosser fand sie bei Säuglingen, die nicht an Tetanie gelitten hatten, viermal unter 23 Fällen. Yanase sah sie nicht vor dem 5., Getzowa nicht vor dem 7. Lebensjahr, wie schon erwähnt. Haberfeld hat sie sogar erst vom 10. Lebensjahre an gefunden. Im Gegensatz zu Pepere (vgl. Biedl) glauben Erdheim und Haberfeld nicht an eine funktionelle Bedeutung der oxyphilen Zellen, eine Ansicht, die durch ihre Seltenheit im Säuglingsalter viel für sich hat (vgl. auch Biedl).

Vielleicht lassen sich die widersprechenden Angaben der Autoren zum Teil dadurch erklären, daß zwischen den verschiedenen Zellarten fließende Übergänge bestehen, in dem die morphologischen Veränderungen nicht prinzipieller, sondern funktioneller Natur sind.

Fettkörnchen finden sich in den Zellen der Epithelkörperchen schon in den ersten Lebensmonaten, nehmen an Zahl aber erst gegen Ende des ersten Jahrzehnts zu (Biedl, Escherich u. a.).

*) Ergebnisse der inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. II, Seite 227.

Glykogen ist regelmäßig beim Kinde vorhanden, scheint aber starken Schwankungen unterworfen zu sein (Getzowa, Yanase, Biedl [hier Literatur].).

Dagegen findet sich Kolloid im allgemeinen nicht vor Ende des ersten Dezenniums in nennenswerter Menge (Biedl, Haberfeld, Getzowa, Jovane und Vaglio). Grosser hat bei 23 nicht tetanischen Säuglingen zweimal Kolloidcysten gesehen. Der fehlende Nachweis spricht nicht unbedingt gegen das Vorkommen. Falls das Kolloid ein Sekretionsprodukt ist, wie z. B. Königstein annimmt, ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß es gerade infolge sehr lebhaften Verbrauches im Kindesalter nicht zur Ansammlung desselben kommt Übrigens scheint auch beim Erwachsenen, je nach dem Sekretionszustand das Kolloid ein nicht ganz konstanter Befund zu sein (vgl. Biedl).

Ich glaube, daß die Frage nach dem Vorkommen von Glykogen und Kolloid noch dringend weiterer Erklärung bedarf, da ein Zusammenhang mit Sekretionsvorgängen der Epithelkörperchen vorläufig durchaus nicht auszuschließen ist. Vielleicht ergibt sich — es sei dies mit aller Reserve ausgesprochen — durch darauf gerichtete Untersuchungen ein Einblick in die funktionellen Insuffizienzerscheinungen der Epithelkörperchen*).

Was nun pathologische Veränderungen der Epithelkörperchen anbetrifft, so war es zuerst Escherich**), der, durch Erdheims Befunde von Blutungen in den Epithelkörperchen bei Tetanikern angeregt, durch seinen Schüler Yanase bei einer größeren Anzahl von Kindern systematisch Epithelkörperchen untersuchen ließ***).

Yanase fand bei 50 Kindern, die alle vor dem Tode elektrisch untersucht waren, in folgender Menge Blutungen, Reste derselben oder Pigmentablagerungen:

1. Galvan. Erregbarkeit normal (13 Fälle): In keinem Falle Veränderung der Epithelkörperchen.
2. 22 Fälle mit anodischer Übererregbarkeit: In 12 Fällen (54 Proz. Epithelkörperchenblutungen oder Reste derselben.
3. 13 Fälle mit kathodischer Übererregbarkeit: In 8 Fällen (61 Proz. Blutungen oder Reste derselben.
4. 2 Fälle von manifester Tetanie: In beiden Fällen reichliche Epithelkörperchenblutungen.

Die Blutungen waren meist auffallend peripher gelegen. Yanase bemerkt ferner, daß alle Fälle von anodischer und kathodischer Übererregbarkeit mit negativen Befunden älter als ein Jahr waren. Nach seiner und Erdheims Ansicht†) entstehen die Blutungen während der

*) Ich befinde mich mit diesen Ausführungen im Gegensatz zu Grosser, der „geringfügige Veränderungen wie Glykogengehalt, Gehalt an oxyphilen Zellen, Auftreten von kolloidführenden Cysten u. a. keine Bedeutung beilegt".

**) Literatur über Epithelkörperchenbefunde auch bei Fischl und Phleps.

***) Untersucht wurden stets alle Epithelkörperchen in Serienschnitten.

†) Über die Entstehungsursache der Blutungen bestehen sehr verschiedene Ansichten, die aber für die uns hier beschäftigende Frage unwichtig sind (Auer-

Geburt, es läge daher die Möglichkeit vor, daß sie bei älteren Kindern völlig resorbiert worden seien. Die, auch zum Teil auf diese Befunde begründete, Theorie Escherichs, die, ganz allgemein gesprochen, eine Insuffizienz der Epithelkörperchen als Ursache der kindlichen Tetanie annimmt, hat zahlreiche Forscher zu einer Nachprüfung der Befunde von Yanase angeregt. Ob die Kritik von Jörgensen an Yanases Arbeit berechtigt ist, der nur die Bedeutung von Blutungen, aber nicht von Pigmentablagerungen gelten lassen will, scheint mir sehr fraglich. Denn sicher kommt es, wie auch Escherich — das muß gegenüber einer ungerechtfertigten Auffassung betont werden — sagt, nicht auf die Größe, sondern nur auf die Tatsache der Schädigung an (siehe später).

Die Befunde Yanases wurden von der kleineren Anzahl der Forscher bestätigt. Strada fand bei 4 kindlichen Tetanikern ausgedehnte Blutungen, bzw. deren Residuen in den Nebenschilddrüsen; in 26 Kontrollfällen fand er nur bei 3 Kindern ohne jedes Zeichen von Tetanie geringe Blutpunkte und Pigment; der Glykogengehalt war bei allen Tetanikern — auch den nicht tetanischen Kindern mit Blutungen gegenüber — auffällig vermehrt. Vor allem sind die Untersuchungen von v. Brandenstein erwähnenswert. Er beschränkte seine Untersuchung auf Kinder bis zum 3. Jahre.

Das Ergebnis derselben war, daß von 7 Tetanikern 6 Blutungen oder, im Anschluß an diese entstandenen Veränderungen aufwiesen; in einem Fall fand sich nur eine starke Hyperämie. Bei den 9 Kontrollfällen zeigte nur ein Fall (Meningitis tuberc. mit eklamptischen Krämpfen) in einem Epithelkörperchen geringe Reste einer alten Blutung. Außerdem ist noch ein Fall von klinischer Eklampie mit positiver mechanischer Übererregbarkeit ohne Veränderungen der Epithelkörperchen zu erwähnen, bei dem die Sektion eine Leptomeningitis purul. ergab.

Ravenna sah in einem Fall eine starke Hyperämie, aber keine Blutungen. Schließlich hat noch Haberfeld über positive Befunde berichtet. Er fand in 7 Fällen von kindlicher Tetanie 6 mal Blutungen, die nach seiner Ansicht stets älteren Datums waren; diese Blutungen sitzen, wie er betont, meist peripher, was auch Yanases Beobachtungen entspricht; ihre Entstehung wird durch das Fehlen von Klappen in den Venen der Nebenschilddrüsen begünstigt. In einem Fall ohne Blutungen waren die Nebenschilddrüsen auffallend klein und bestanden fast durchwegs aus jenen kleinen dunklen Zellen, wie sie nach Haberfeld das Zentrum der Epithelkörperchen bilden. Nur in einem Fall von alimentärer Toxikose mit galvanischer Übererregbarkeit war der Befund völlig negativ.

Ferner wurde bei 3 Kindern, die an Krämpfen unbekannter Natur gestorben waren, sowie bei 2 Luetikern ohne Tetanie Blutungen gefunden.

Das Wichtige und Neue an den Befunden von Haberfeld ist aber nicht die Tatsache, daß er häufig Blutungen bei Tetanie gefunden hat,

---

bach, Grosser, Haberfeld). Sicher ist aber, daß es sich im allgemeinen nicht um terminale Erscheinungen handelt.

sondern daß er darauf hinweist, wie die Blutungen eine Wachstumsstörung bedingen. Er sagt: „Die Blutungen verursachen eine Hypoplasie der Epithelkörperchen, die in einer nachweisbaren Kleinheit der Epithelkörperchen ihren Ausdruck finden kann.“ Mikroskopisch dokumentiert sich dieser Befund in einer auffallenden Schmalheit der erwähnten Randzone (Wachstumszone).

Zu den negativen Befunden leiten die Harviers über, die dieser aber als positive ansieht. Nach dem Referat von Grosser — leider war mir die Arbeit im Original nicht zugänglich — hat dieser Autor in 9 Fällen von manifester Tetanie 2 mal und in 12 Fällen von latenter Tetanie 4 mal veränderte Epithelkörperchen gefunden. Auch der von Triboulet-Harvier veröffentlichte Fall nimmt eine Sonderstellung ein; die Verfasser berichten über eine Vergrößerung der Thymus und regressive Veränderungen in den Epithelkörperchen.

Größer ist die Zahl derer, die entweder keine oder nur spärliche Blutungen nebst ihren Resten bei der kindlichen Tetanie gefunden haben, oder auch festgestellt haben, daß diese pathologischen Veränderungen für die Tetanie nicht spezifisch sein können, weil sie sich auch häufig sonst in den Nebenschilddrüsen finden. Eine Anzahl dieser Untersuchungen halten einer strengen Kritik nicht stand, da nicht alle vier Epithelkörperchen gefunden oder dieselben nicht in zahlreichen Schnitten (eigentlich sind Serienschnitte erforderlich) untersucht wurden. Über negative Befunde, wenigstens in bezug auf gröbere Veränderungen berichten u. a. Berend, Curschmann, Ibrahim, Jörgensen, Jovane, Königstein, Oppenheimer, Schiffer-Rheindorf, Stuckenberg-Eckert, Thiemich und Wieland.

Ausführlichere Untersuchungsergebnisse liegen von Bliß vor. Er hat in 22 Fällen die Nebenschilddrüsen von Kindern von 0—9 Jahre untersucht, unter denen 2 Tetanien waren; hierbei ist zu betonen, daß es sich in einem dieser Fälle um einen 6 Tage alten Säugling mit mechanischer und galvanischer Übererregbarkeit gehandelt hat. Er hat seine Ergebnisse in folgender Tabelle zusammengestellt:

	Normal	Vermehrte Vascularisation u. Bindegewebe	Blutungen	Summe
Keine Krämpfe	13	2	3	18
Krämpfe ohne Zeichen von Tetanie	1	1	0	2
Manifeste Tetanie	1	1	0	2

Häufig wurden von ihm auch Zysten gefunden.

Also bezüglich Blutungen bei Tetanie scheinbar ein nagatives Resultat? Dabei ist aber zu bemerken, daß Bliß bei dem einen Tetaniker ($3^1/_2$ Monate alt) im einzelnen angibt: „In einer Nebenschilddrüse im Stroma abnorm viel Pigment, in einer zweiten etwas Pigment, keine Blutungen. Der andere Tetaniker war, wie gesagt, 6 Tage alt. Hier

ergab die mikroskopische Untersuchung eine reichliche Vascularisation und Vermehrung des Bindegewebes, keine Blutungen: also immerhin sind ein Teil der Epithelkörperchen in diesen Fällen nicht völlig normal gewesen.

Auerbach kommt zu dem Resultat, daß zwar Blutungen in den Parathyreoideae im Kindesalter etwas häufiges sind — er fand sie in 76 Proz. —, daß sie aber keine für die Tetanie spezifische Veränderung bedeuten. Im einzelnen ergab sich ihm bei seinen Untersuchungen folgendes:

Zahl	Elektr. Erregbarkeit	Epithelkörperchen normal	Epithelkörperchen Blutungen oder Pigment
13	normal	5	8
5	anodisch	1	4
5	kathodisch	0	5
10	manifest. Tet.	2*)	8

Sehr ausgedehnte und in bezug auf die histologische Technik exakte Untersuchungen liegen von Grosser-Betke vor. Als Tetanie wurden von ihnen nur solche Fälle angesehen, bei denen entweder Stimmritzenkrämpfe oder Extremitätenspasmen bestanden. Die elektrische Untersuchung ist nur bei einem Teil der Fälle durchgeführt; sie stehen auf dem Standpunkt, die Annahme einer latenten Tetanie abweisen zu dürfen, wenn das Facialisphänomen oder das Trousseausche Phänomen negativ waren. Die Zahl der Untersuchungen beläuft sich auf 48, darunter waren 41 Kinder unter einem Jahr, unter denen sich wieder 16 Kinder mit manifester Tetanie befanden.

Von diesen 16 Fällen wiesen nur 5 Blutungen oder Pigmentablagerungen auf**); unter den 25 Nicht-Tetanikern unter einem Jahr fanden sich in 10 Fällen Blutungen. Unter diesen letzteren Fällen waren 3 Fälle von Mors subita infantum; von diesen hatte einer seit seiner Geburt „kleine Krampfanfälle nicht-tetanischer Art“ gehabt.

Bedenken wir den plötzlichen Herztod der Tetaniker und die Beziehungen der Tetanie zum Status thymicolymphaticus, so kann man bei diesen Fällen doch enge Beziehungen zur Tetanie annehmen, worauf Freund in der Diskussion zu Grossers Vortrag in Königsberg 1910 mit Recht aufmerksam gemacht hat.

Wenn wir das Fazit aus diesen Ausführungen ziehen, so ergibt sich, daß sich wohl Blutungen und Pigmentablagerungen in den Epithelkörperchen besonders häufig bei Tetanie finden, daß sie aber, da sie einerseits nicht konstant sind, andererseits auch bei Nichttetanikern ge-

*) In diesen beiden Fällen wurden nur 1 bzw. 2 Epithelkörperchen untersucht.

**) Interessant ist die Tatsache, daß auch diese Blutungen entsprechend den Befunden von Yanase und Haberfeld randständig gelegen waren.

funden werden, nicht ohne weiteres als eine spezifisch pathologische Veränderung der Tetanie angesehen werden dürfen.

Schließlich sind noch verschiedenartige andere Veränderungen in den Epithelkörperchen bei Tetanie festgestellt worden, deren Bedeutung bisher noch nicht festgelegt ist.

Yanase hat darauf hingewiesen, daß bei Tetanikern der Glykogengehalt eher vermindert als vermehrt sei, Königstein und Strada haben dagegen denselben vermehrt gefunden.

Über eine Vermehrung oder über das Vorhandensein von Kolloid berichten Babonneix und Harvier; nach ihren Angaben war in 2 von 3 Tetaniefällen die Kolloidalsekretion auffallend groß. Grosser erwähnt, in einem Tetaniefall, ebenso wie bei 2 Nichttetanikern, kolloidale Cysten gefunden zu haben, ohne diesen Befunden eine Bedeutung beizumessen.

Das Auftreten der oxyphilen Zellen in den Epithelkörperchen bei Tetanie heben Schiffer-Rheindorf hervor, während Jovane gerade ihr Fehlen in einem Falle von Tetanie als bedeutungsvoll bezeichnet.

Über Wucherung des perivasculären Bindegewebes berichtet gleichfalls Jovane; Pollini hat sklerotische und bläschenförmige Veränderungen im Parenchym gesehen; Oppenheimer hat in einem Falle Rundzelleninfiltrationen in 2 Epithelkörperchen gefunden, die Lymphbahnen waren stellenweise mit Gerinnsel „granular material" gefüllt. Stuckenberg hat ein auffällig großes Epithelkörperchen bei Tetanie gefunden, das histologisch aber intakt war.

Thymus. Auf Veränderung der Thymus bei der Tetanie scheint trotz der Untersuchungen von Basch, Klose-Vogt und Matti bisher wenig geachtet worden zu sein. Auf die Thymushyperplasie, die Triboulet-Harvier gefunden haben, ist schon hingewiesen worden, desgleichen auf die Bedeutung des Status thymicolymphaticus*). Auch Oppenheimer hat bei einem Tetaniker, der nach 7tägiger schwerer Krankheit starb, eine 22 g schwere Thymus gefunden, was mit Rücksicht auf die Krankheitsdauer als groß zu bezeichnen ist.

Weitere pathologisch-anatomische Veränderungen spezifischer Art sind bei der Tetanie bisher nicht bekannt geworden. Wenn auch die Veränderungen an den Nebenschilddrüsen weder konstant bei Tetanie gefunden worden sind, noch allein bei ihr vorzukommen scheinen, steht das pathogenetische Interesse für sie doch noch im Vordergrund.

Mancherlei Gründe weisen immer wieder auf die pathogenetische Bedeutung dieser Gebilde für die Tetanie hin.

Parathyreoprive Tetanie. Bevor wir uns nun aber der eigentlichen Pathogenese der Tetanie zuwenden, müssen wir einen kurzen Blick auf die parathyreoprive Tetanie der Tiere und auf einige andere hiermit in Verbindung stehende Tierversuche werfen.

*) Ich halte mich für berechtigt, auf den St. thym.-lymph. auch an dieser Stelle hinzuweisen, wenn ich mir auch vollkommen bewußt bin, daß eine Identifikation derselben mit Thymusveränderungen nicht ohne weiteres berechtigt ist. Aber auch bei ihm liegt wahrscheinlich eine funkt. Thymusstörung vor.

Da wir schon wiederholt, besonders bei der Besprechung des Stoffwechsels auf die parathyreoprive Tetanie der Tiere Bezug genommen haben, erscheint es notwendig, nachträglich noch festzustellen, ob diese Heranziehung Berechtigung gehabt hat, um so mehr, da eine Anzahl angesehener Forscher (so Kassowitz, Jörgensen, Stöltzner u. a.)*) die enge klinische Verwandtschaft von Kindertetanie und parathyreopriver Tiertetanie ablehnen. Die Einheitlichkeit der Tetanie von Kindern und Erwachsenen haben wir eingangs festgestellt. Da zur Erwachsenentetanie auch die menschliche parathyreoprive Tetanie nach Strumaoperation gehört, ist für uns die Gleichheit der Tetanie der Tiere und der Menschen eigentlich gegeben. Trotzdem erscheint es berechtigt, einzelne wichtige Punkte noch besonders hervorzuheben. Ich stütze mich hierbei vor allem auf die Ausführungen von Biedl, Falta-Kahn, Mac Callum, Pfeiffer-Mayer und Rudinger, bei denen auch die Literatur ausführlich angegeben ist**).

Bei einem Vergleich der parathyreopriven Tetanie mit der spontanen Tetanie ist zu bedenken, daß die klinischen Erscheinungen nach der völligen Entfernung eines Organes stets andere, vor allem schwerere sein müssen, als bei einer Schädigung desselben. Wir finden aber fast alle uns bekannten klinischen Erscheinungen der Tetanie nach der Parathyreoidektomie, wie Erbsches Phänomen, Chvosteksches Phänomen, Trousseausches Phänomen, tonisch-klonische Krämpfe, epileptiforme Anfälle (Eklampsie), trophische Störungen (Katarakt, Schmelzdefekte), Störungen des vegetativen Nervensystems, vor allem auch dieselben Störungen des organischen und anorganischen Stoffwechsels.

Allerdings sind einzelne Symptome, die beim Menschen selten sind, wie fibrilläre Muskelzuckungen (v. Frankl-Hochwart, Phleps, Zybell) und schlaffe Paresen (s. oben) beim Tiere häufig. Dasselbe gilt von trophischen Störungen, die beim Tiere einen viel häufigeren Befund als beim Menschen bilden.

Vor allem wird aber immer wieder hervorgehoben, daß der Verlauf der Tetanie beim Tiere viel stürmischer sei und meistens innerhalb kurzer Zeit zum Tode führe. Dies gilt aber nicht für alle Tierarten, sondern nur für Hund und Katze, während z. B. bei den Ratten die Tetanie meist chronisch verläuft (Erdheim). Bei Affen beobachtete Pineles einen chronischen, Biedl einen akuten Verlauf. Es bestehen überhaupt trotz der symptomatischen Einheit starke graduelle Unterschiede je nach der Tierart (Biedl, Pfeiffer-Mayer, Pineles, Rudinger), eine Tatsache, die auch bei dem Vergleich von Tier- und Menschentetanie nicht zu vernachlässigen ist.

Auch beim Tiere unterscheidet sich die Tetanie des jungen Tieres von der des ausgewachsenen (Biedl, Pineles, Pfeiffer-Mayer,

*) Thiemich, der früher eine völlig ablehnende Haltung eingenommen hat, scheint dieselbe in der letzten Zeit gemildert zu haben.

**) Es sei ausdrücklich nochmals betont, daß es sich nur um die Besprechung einiger hier von Wichtigkeit scheinender Punkte handelt, und daß keineswegs eine ausführliche Schilderung der Tiertetanie gegeben wird.

Rudinger). So spricht Biedl ausdrücklich von einem Überwiegen tonischer Krämpfe der Glottis und der Respirationsmuskeln beim jungen Tiere, und Pfeiffer-Mayer sagen: „Die postoperative Tetanie ganz junger, eben von der Mutter genommene Hunde zeigt wesentlich andere Erscheinungsformen als jene erwachsener Tiere. Nach einer mittleren Latenzperiode von 69 Stunden setzen gehäufte Anfälle tonischer Starre ein, welche eine auffallende Übereinstimmung mit den von Kassowitz beschriebenen Zuständen der exspiratorischen Apnoe bei Kindertetanie zeigen. Die klonischen Erscheinungen treten dagegen weitaus in den Hintergrund.“

Gerade dieser Umstand, daß auch beim parathyreopriven Tiere die jugendliche Tetanie sich in ganz ähnlicher Weise wie beim Kinde – Beteiligung der Atmungsmuskulatur — von der des erwachsenen Individuums unterscheidet, scheint mir von größter Wichtigkeit, und spricht sehr für die enge klinische Verwandtschaft aller Tetanieformen*).

Wie beim Menschen scheint auch beim Tiere die Heredität eine Rolle zu spielen**).

Auf zwei Punkte sei noch kurz eingegangen. Entsprechend den oben angegebenen Störungen des Kalkstoffwechsels***) wird auch von vielen Forschern eine Störung des Skelettwachstums nach Parathyreoidektomie beschrieben (Erdheim, Toyofuku: vgl. Mac Callum).

Iselin (vgl. Biedl) fand bei jungen parathyreoidektomierten Ratten Knochenveränderungen, die sehr an Rachitis erinnerten†). Jovane und Vaglio konnten dies freilich nicht bestätigen, dagegen fanden Morel, ebenso wie Canal bei jungen Tieren eine Verlangsamung der Heilung von Knochenbrüchen. Im Hinblick auf die engen Beziehungen zwischen kindlicher Tetanie und Rachitis erscheinen diese Befunde von größtem Interesse.

Mit der therapeutischen Anwendung des Kalkes bei parathyreopriven Tieren hatten eine Anzahl von Forschern gute Erfolge (vgl. Biedl).

Ziehen wir all diese Tasachen in Erwägung, so spricht alles für eine enge Verwandtschaft der verschiedenen Tetanieformen.

Die Verhältnisse komplizieren sich aber dadurch, daß nach Thymus-

---

*) In gleichem Sinne spricht die Tatsache, daß entsprechend der Graviditätstetanie beim Menschen auch beim partiell parathyreoidektomierten Tiere Graviditätstetanie häufig ist (vgl. Biedl).

**) Iselin fand bei der Nachkommenschaft parathyropriver Ratten schon an sich erhöhte elektrische Erregbarkeit und besondere Empfindlichkeit gegen die Parathyreoidektomie.

***) Pexa hat, wie erwähnt, durch kalkarme Ernährung bei Hunden keine Tetanie erzeugen können; er hebt aber selbst hervor, daß der Glykogengehalt der Epithelkörperchen bei seinen Versuchstieren gegenüber den Kontrolltieren vermehrt war. Er hält es nicht für ausgeschlossen, daß durch eine Hyperfunktion der Epithelkörperchen die schädlichen Wirkungen der Kalkverarmung des Gehirns ausgeglichen werden.

†) Zu erwähnen ist, daß Iselin im Knochenmark einen Befund erhoben hat (lymphoides Mark), der sehr dem gleicht, den Aschenheim und Benjamin bei rachitischer Megalosplenie gefunden haben.

exstirpation nicht nur rachitogene Veränderungen, sondern auch tetanische Erscheinungen beim Tiere auftreten.

Basch war der erste, der klonisch-tonische Krämpfe als Folge der Thymusexstirpation beschrieben hat. Auch fand er die elektrische Erregbarkeit gesteigert. Die Kalkausscheidung war vermehrt. Während orale Kalkzufuhr keinen Einfluß hatte, wurde die Erregbarkeit durch hypodermale Kalkeinverleibung bis zur Norm herabgedrückt. Alle Erscheinungen waren aber vorübergehender Natur, was nach der Ansicht von Klose-Vogt an dem schon zu weit vorgeschrittenen Alter der von Basch benutzten Tiere lag. Basch hat darauf hingewiesen, daß der Zustand der Übererregbarkeit nach Ekthymisation mit ihrem Latenzstadium und den gelegentlichen Krämpfen mehr an die Säuglingstetanie erinnert, als die akut verlaufende parathyreoprive Tetanie (vgl. aber oben). Basch hält es nicht für ausgeschlossen, daß für die Genese der menschlichen Tetanie die Gruppe der verwandten branchiogenen Organe in Betracht kommt. Von mehreren Forschern, vor allem von Klose-Vogt und Matti wurden Baschs Befunde durchaus bestätigt, während Fischl und Nordmann sich ablehnend verhalten.

Auch Klose-Vogt und Matti fanden stets eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit mit Bevorzugung der Öffnungszuckung, insbesonders an der Kathode. Klose-Vogt sahen keine Krämpfe, Matti Spasmen der hinteren Extremitäten.

Während aber nach Basch alle Erscheinungen nur vorübergehender Natur sind, waren bei diesen die Folgen der Thymusentfernung dauernder Natur. Diese Steigerung der elektrischen Erregbarkeit erscheint um so bedeutungsvoller, als die Ekthymisation ja bekanntlich auch zu Knochenveränderungen führt, die mit den ostoemalacisch-rachitischen in Parallele zu setzen sind.

Trotzdem scheinen mir Klose-Vogt zu weit zu gehen gehen, wenn sie meinen, „daß man für die Erklärung der Erscheinungen bei der Tetanie die durch den Thymusausfall oder die Thymuserkrankung erzeugte Säurewirkung und Säurevergiftung fortan nicht wird entbehren können“, obgleich auch sie vorläufig kindliche Tetanie und Übererregbarkeit nach Ekthymisation nicht völlig gleichsetzen wollen.

Denn ganz abgesehen davon, daß zunächst die Säurevergiftung noch eine Hypothese ist, bildet doch die nervöse Überregbarkeit nur einen kleinen Ausschnitt aus dem Gesamtkrankheitsbild des Thymusausfalls; überdies fehlen der Übererregbarkeit nach Thymusentfernung andererseits mannigfaltige Symptome, die wir als zum Krankheitsbild der Tetanie gehörig betrachten müssen.

Zwei Folgen der Thymusexstirpation seien noch kurz erwähnt. Der Gesamthabitus der Tiere erinnert in einer gewissen Phase der Erkrankung an den pastösen Habitus, ferner zeigt das Gehirn von Tieren, die an den Folgen der Ekthymisation zugrunde gehen, einen ödematösen, feuchten und stark gequollenen Zustand.

Parathyreoidektomie und Thymektomie führen beide also zu Folgeerscheinungen, die manches mit der menschlichen Tetanie Gemeinsames

haben: insbesondere gilt dies für das klinische Bild nach der Parathyreoidektomie. Es ist nun die Frage, ob diese Tatsachen es gestatten, restlos die Pathogenese der menschlichen Tetanie zu klären.

Pathogenese.

Zwei Tatsachen sind bei jeder pathogenetischen Erörterung der Tetanie zu berücksichtigen: das ist einerseits der Zusammenhang von Rachitis und Tetanie, das ist andererseits der Einfluß der Ernährung auf die Tetanie.

Rachitis. Bekanntlich hat Kassowitz bis zu seinem Tode an der Theorie festgehalten, daß die Symptome der kindlichen Tetanie, insbesondere der Laryngospasmus, nur nervöse Erscheinungen der Rachitis seien. Hochsinger sagte 1904: „Es gibt keine Übererregbarkeitskrämpfe der Kinder ohne Rachitis."

In dieser absoluten Form, die die Tetanie als direkte Folge der Rachitis hinstellt, hat die Kassowitzsche Theorie stets nur wenig Anhänger gefunden. Sie hat seiner Zeit zu lebhaften Debatten Anlaß gegeben, und es sind wertvolle Statistiken über die Koinzidenz von tetanischen Symptomen und Rachitis aufgestellt worden (Boral, Bendix, Cassel, Fischl, Kirchgässer u. a.).

Daß enge Beziehungen zwischen Tetanie und Rachitis bestehen, ist nicht abzustreiten, und so hat allmählich die Anschauung bei den meisten Ärzten Anklang gefunden, daß sich Rachitis und Tetanie koordiniert auf dem Boden einer nahen verwandten Stoffwechselstörung entwickeln (Escherich, Feer, Gött, Hecker, Thiemich u. a.).

Auch ich habe mich seinerzeit ähnlich dahin ausgesprochen, daß die Tetanie zwar keine Folge der Rachitis ist, daß sie aber stets auf dem Boden der Rachitis erwächst. Ich ging von der Anschauung aus, daß es praktisch eine Tetanie ohne Rachitis nicht gäbe. Indessen zeigt doch eine genaue Durchsicht der Literatur, daß, abgesehen von dem umstrittenen Fall Cybulskis, auch andere sichere Fälle von rachitisfreier Tetanie — wenn auch recht selten — beobachtet worden sind (Escherich, Cassel, Hecker, Kirchgässer, Orgler).

Orgler schränkt aber seine Feststellung selbst dadurch ein, daß er nur von Tetanie bei klinisch nicht nachweisbarer Rachitis spricht: dasselbe haben Lust und auch Aschenheim im Auge, wenn sie für den Nachweis des Fehlens der Rachitis eine mikroskopische Knochenuntersuchung fordern. Daß Kalkstoffwechselstörungen schon längere Zeit vor dem Auftreten klinischer Zeichen der Rachitis nachzuweisen sind, ist ja eine bekannte Tatsache (Birk-Orgler).

Die Tatsache, daß hin und wieder Fälle von Tetanie ohne klinisch nachweisbarer Rachitis vorkommen, fügt sich gut den Gründen an, die unter anderen stets gegen die Kassowitzsche Lehre angeführt werden, daß nämlich die Rachitis der Tetaniker meist leicht oder mittelschwer ist. Gerade die schwersten osteomalacischen Rachitisformen lassen fast stets tetanische Symptome vermissen. Auch ist die Tetanie im Ver-

hältnis zur Rachitis sehr selten. Hecker schätzt die Zahl der Tetaniker, je nach der Gegend, auf 0,45—2 Proz.

Andererseits lassen manche neuere Tatschen doch wiederum an einen engen Zusammenhang zwischen Rachitis und Tetanie denken. So fand Iwamura in Japan, in dem Rachitis fast völlig fehlt, nur in dem kleinen Bezirk von Toyokamen, wo es auch Rachitis gibt, echte Tetanie mit kathodischer Übererregbarkeit. Ferner ist es recht auffällig, daß sowohl bei Osteomalacie (Lit. bei v. Frankl-Hochwart, J. Bauer, MacCallum) als auch bei Rachitis tarda (H. Curschmann, Ebstein, Schüller u. a.) relativ häufig Tetanie vorkommen.

Insbesondere hat Schüller mehrere Fälle von Rachitis tarda bei Tetanie beobachtet, und auch bei Tetanikern, die klinisch frei von Erscheinungen seitens der Knochen waren, röntgenologisch Knochenveränderungen nachweisen können (osteoporotische Erscheinungen)*).

Bei Rachitis bestehen ferner ähnliche Störungen des Mineralstoffwechsels wie bei Tetanie.

Die obenerwähnte Anschauung vieler Autoren, daß Rachitis und Tetanie einander koordiniert sind und auf dieselben oder ähnliche Ursachen zurückgehen, ist nach meinem Dafürhalten das mindeste, was man annehmen muß. Sicher ist die Tetanie nicht die Folge der Rachitis, aber wenn auch meine Ansicht, „daß eine Spasmophilie ohne Rachitis nicht vorkommt“, vielleicht für den Fall nicht berechtigt ist, daß man an eine klinisch nachweisbare Rachitis denkt, so bleibt doch die Frage offen, ob in solchen Fällen die Tetanie sich nicht eben nur vor dem Auftreten der klinischen Symptome der Rachitis gezeigt hat**).

Diesen engen Beziehungen zwischen Tetanie und Rachitis müssen wir also in der Pathogenese Rechnung tragen.

Ernährung. Der zweite Punkt, zu dem wir nunmehr Stellung nehmen wollen, ist die Frage nach dem Einfluß der Ernährung, der von mancher Seite die größte Bedeutung beigelegt wird. Auch hier erschwert eine fast unübersehbare Literatur die Übersicht. Man wird der ganzen Frage nach dem Einfluß von Ernährung und Ernährungsstörungen auf die Entstehung der Tetanie am besten so gerecht, daß man grob schematisch eine Dreiteilung vornimmt.

In der ersten Gruppe sind alle die Autoren zu vereinen, die entweder in der Ernährungsstörung (im weitesten Sinne des Wortes gebraucht) die Ursache der Tetanie sehen oder derselben doch mindestens neben einem konstitutionellen Faktor eine ausschlaggebende Rolle einräumen.

Der zweiten Gruppe gehören diejenigen an, die einen Einfluß der Ernährung auf die Entstehung der Tetanie fast völlig oder ganz ablehnen.

Die dritte Gruppe soll diejenigen umfassen, die in einer Ernährungsstörung nur einen auslösenden, wenn auch bedeutungsvollen ätiologischen Faktor sehen.

*) Die meisten seiner Kranken zeigten infantilistischen Habitus und Hypogenitalismus.

**) Siehe das Zitat meiner Arbeit auf Seite 10.

Natürlich gibt es auch hier keine scharfen Grenzen, und dies um so weniger, als einzelne Forscher unter sachgemäßer Berücksichtigung ihrer Erfahrungen ihre Ansicht allmählich geändert haben.

Der Begründer der Lehre von dem bestimmenden Einfluß der falschen Ernährung bzw. Ernährungsstörung ist wohl Finkelstein, wenn auch schon vorher von anderen Autoren, insbesondere von der Breslauer Schule auf die hohe Bedeutung von Ernährungs- und Darmstörungen für die Entstehung der Tetanie hingewiesen worden war (Gregor, Czerny-Moser, Czerny-Keller). Sowohl Finkelstein wie Czerny-Keller haben aber schon betont, daß der letzte Grund der Tetanie eine Stoffwechselstörung ist, die auf einen anormalen konstitutionellen Zustand der Kinder beruht, z. B. angeborene Nervosität (Czerny-Keller).

Die Einzelheiten der Finkelsteinschen Theorie über den schädigenden Einfluß der Molke sind so bekannt, daß wohl eine Darstellung derselben überflüssig erscheint. Sie hat zu zahlreichen Arbeiten über den Salzstoffwechsel bei Tetanie Veranlassung gegeben.

Stöltzner hat sich bekanntlich vollinhaltlich Finkelstein angeschlossen und hält einen Bestandteil der Kuhmilchmolke für die causa peccans, und zwar denkt Stöltzner, wie erwähnt, an den Kalk.

Auch Quest und Fischbein sehen in der Milch oder in einzelnen Bestandteilen derselben (Quest im Milchfett) die Ursache der Tetanie. Neuerdings sind noch Wickmann und Larsson-Wernstedt sehr entschieden für den Einfluß der künstlichen Ernährung auf die Entstehung der Tetanie eingetreten.

Bei der modernen Zeitströmung konnte es nicht ausbleiben, daß die Tetanie mit der Anaphylaxie in Zusammenhang gebracht wurde. Kling will bei anaphylaktischen Tieren eine elektrische Übererregbarkeit nachgewiesen haben. Auch glaubt er bei einem sechs Monate alten Kinde mit Tetanie einen anaphylaktischen Reaktionsstoff festgestellt zu haben.

Von anderer Seite konnten seine Befunde nicht bestätigt werden (vgl. Wickmann). Vor allem haben Larsson-Wernstedt darauf hingewiesen, daß von allen Bestandteilen der Kuhmilch das Eiweiß in letzter Linie als tetaniegenes Gift in Frage kommt.

Heubner, Fischl, Gött, Grulee sehen die Ernährungsstörungen bzw. die unnatürliche Ernährung als einen äußerst wichtigen, aber nicht als den einzigen Faktor der Teteaniegenese an.

Wenn die Theorie über den Einfluß der Kuhmilch auf die Entstehung der Tetanie auf der einen Seite auch zahlreiche Anhänger gefunden hat, so hat es doch auch nie an Gegner derselben gefehlt: so haben Escherich, Kassowitz, Hochsinger u. a. von vornherein dagegen Stellung genommen. Sie wiesen vor allem darauf hin, daß die Tetanie eine Winter- und Frühjahrkrankheit, die Darmstörungen eine Sommererkrankung sind. Aber selbst wenn man eine chronische Schädigung unter Einwirkung der Kuhmilch annehmen würde — etwa in der Richtung eines Milchnährschadens —, so widerspricht vor allem die Tat-

ache dieser Theorie, daß auch Brustkinder nicht ganz selten von Tetanie befallen werden.

Wir sind ja hierauf schon früher eingegangen und haben gesehen, daß die Ansichten hierüber sich nicht decken. Wenn Brustkinder in len Beobachtungen einzelner Autoren, z. B. von Finkelstein so selten ind, so mag dies doch zum Teil an Umständen liegen, die nur indirekt mit der Tetanie etwas zu tun haben. Escherich hat schon larauf aufmerksam gemacht, daß das Hauptkontingent der Tetaniekinder Kinder über 6 Monate sind, die im Durchschnitt nicht mehr gestillt verden. Ferner weist er darauf hin, daß auf die Kinder, die unnatürich ernährt werden, infolge der sozialen Verhältnisse, in denen sie im llgemeinen leben, auch noch andere Schädigungen einwirken. Als solche ezeichnet er: „ungünstige häusliche und wirtschaftliche Verhältnisse, espiratorische Noxe, sowie die habituelle Überfütterung", der Escherich einen wichtigen, die Auslösung der Tetanie begünstigenden Einfluß" inräumt. Aus Finkelsteins Schule selbst stammt jene interessante eobachtung von Rosenstern, daß unter debilen Kindern die Brustinder ebenso häufig von der Tetanie befallen werden, wie die Flascheninder.

Auch v. Pirquet und Spieler haben im allgemeinen keinen esonders schädigenden Einfluß der Kuhmilch feststellen können. Potetschnigg konnte sich von der Immunität der Brustkinder nicht berzeugen. Unter seinem Material sind 4 Kinder, die noch an der rust an Tetanie erkrankten.

Am entschiedensten aber hat Zybell, ein Schüler Thiemichs, ı neuester Zeit gegen den Einfluß jeglicher Nahrung auf den Verlauf er Tetanie, und damit natürlich auch gegen ihre pathogenetische edeutung, Stellung genommen.

Was den Einfluß des Hungers (Teediät) betrifft, so unterscheidet r zwei Gruppen: Bei beiden steigt die elektrische Erregbarkeit zuächst nach der Nahrungsentziehung an; während sie aber bei der rsten Gruppe etwa von der 26. Stunde an stark abnimmt, sinkt sie ei der zweiten Gruppe höchstens wieder bis zum Ausgangspunkt. erade im Rekonvaleszentenstadium will er eine besonders starke Eregungssteigerung beobachtet haben. Eine Beeinflussung der klinischen ymptome hat er im allgemeinen nicht gesehen; in 27 Proz. hat er ogar eine sinnfällige Verschlechterung des Krankheitsbildes festgestellt. Entsprechend des ungünstigen Einflusses der Nährungskarenz fand er, vie schon erwähnt, die elektrische Erregbarkeit morgens oft größer ls abends.

Zybell konnte auch durchaus keinen ungünstigen Einfluß der Kuhnilch, ob sie nun verdünnt oder unverdünnt gereicht wurde, feststellen; lementsprechend bemerkte er auch von der Mehlernährung nach Fischein keinerlei günstigen Einfluß, weder auf die elektrische Erregbarkeit noch auf die klinischen Symptome*). Wenn ein solcher öfters beobachtet

*) Auch Finkelstein gibt schon an, nur etwa in 50 Proz. aller Fälle von der Kuhmilchentziehung Erfolg gesehen zu haben (vgl. auch Lust).

wurde, so handelte es sich nach seiner Ansicht um eine kaschierte Hungerkost, die ja in manchen Fällen auch nach ihm günstig wirkt. Auch in der Frauenmilch sieht Zybell keine Heilnahrung, sondern führt den Erfolg auf den allgemeinen günstigen Einfluß der natürlichen Ernährung auf den Organismus zurück. Nach Zybell wirkt also keine Nahrung spasmogen oder antispasmodisch.

Zybells Untersuchungen können, so umfangreich und exakt sie sind, nicht ohne weiteres anerkannt werden, da nicht alle anderen Beobachter vor ihm sich geirrt haben können. Auch erscheint es nicht berechtigt, daß er den Hauptwert bei seinen Beobachtungen auf die elektrische Erregbarkeit gelegt hat, wenn auch die klinischen Symptome nicht völlig vernachlässigt wurden*).

Dies erscheint um so bedenklicher, als z. B. Mendelsohn-Kuhn zwar öfters kein Zurückgehen der elektrischen und mechanischen Erregbarkeit, wohl aber das fast völlige Verschwinden der klinischen Symptome bei kuhmilchfreier Ernährung feststellen konnten.

Thiemich hat sich neuerdings ganz zu den Ausführungen Zybells bekannt und gestaltet, wie er mir in liebenswürdigster Weise brieflich mitteilte, „die Ernährung nicht wesentlich anders als bei nicht spasmophilen Kindern desselben Ernährungs- und Entwicklungszustandes".

In der dritten Gruppe sind ziemlich entgegengesetzte Ansichten vereinigt. Gemeinsam ist ihnen, daß sie zwar — die einen mehr, die andern weniger — den Einfluß der Ernährung auf Auslösung und Verlauf der Tetanie anerkennen, aber ihr keinen präponderierenden Einfluß auf die Entstehung der Tetanie zuerkennen. Von älteren Autoren gehören Hauser, Kalischer, Risel hierher. Gött schätzt, wie erwähnt, den Einfluß der Ernährungsstörung sehr hoch ein, ohne in ihr aber die letzte Ursache der Tetanie zu erblicken. Nach Feer ist Ernährungsart und Ernährungszustand von Wichtigkeit, ohne daß ihr eine ausschlaggebende pathogenetische Bedeutung zukommt**). Eine ähnliche Stellung scheint Blühdorn einzunehmen.

Am bedeutungsvollsten sind aber die Ausführungen Lusts, der das, was andere, wie z. B. Mendelsohn-Kuhn, anscheinend schon erkannt, aber nicht exakt ausgesprochen haben, mit äußerster Präzision herausgearbeitet hat. Lust kommt, wie früher schon kurz erwähnt, zu dem Resultat, daß es zwei Gruppen von Kindern gibt: Bei der einen wirkt Kuhmilch schädlich, bei der anderen hat eine mäßige Milchdiät eher einen günstigen Einfluß***). Wahrscheinlich hängt es von den

*) Auf die Überwertung der elektrischen Übererregbarkeit wurde bei ihrer Besprechung schon hingewiesen.

**) Auch Feer trennt auf Grund der Einwirkung der Ernährungsstörungen die Tetanieformen ähnlich wie Finkelstein.

***) Die Verhältnisse können recht kompliziert sein. Das beweist u. a. ein von Finkelstein veröffentlichter Fall, in dem die Heilung der Tetanie bei Kuhmilch erfolgte, was als der Erfolg einer Entsalzung aufzufassen ist. Es sei gestattet, ihn kurz zu referieren: 19 Monate altes Kind. Nahrung im letzten halben Jahre: 1 Liter Magermilch, 1 großer Teller Gemüse mit einer Messerspitze Salz, viel Brot mit Butter, Mehlbrei, Kompott. Seit dem 7. Monat Stimmritzenkrampf, gegen den

Korrelationsverhältnissen der Salze ab, ob die Kuhmilch schädigend wirkt oder nicht. Lust spricht davon, daß die Kuhmilch, speziell die Kuhmilchmolke für gewisse Fälle einen „agent provocateur" enthalte.

Damit scheint mir aber schon gesagt, was auch aus den übrigen Ausführungen von Lust hervorgeht, daß der Kuhmilch nur bei einer bestimmten Gruppe von Tetanikern die Rolle einer auslösenden Ursache zukommt — mehr aber nicht —. Dies entspricht auch durchaus meiner Ansicht. Lust hat uns, wie erwähnt, aber den Leitfaden für die scheinbar sich widersprechenden Beobachtungen an die Hand gegeben und zugleich experimentell die näheren Umstände zu klären gesucht.

Schließlich sei daran erinnert, daß sicherlich eine gewisse Anzahl von Magen-Darmstörungen nicht einmal auslösende Ursache, sondern nur Symptome der Tetanie sind.

Wir sind also zu dem Resultat gekommen, daß der artfremden Ernährung in der Pathogenese der Tetanie wohl eine wichtige Rolle, aber doch nur die eines auslösenden Agens zukommt. Sie steht also hinsichtlich ihrer Bedeutung keineswegs mit der Rachitis, die gewissermaßen das Zwillingsgeschwister der Tetanie ist, auf eine Stufe*).

Da hier schon vorgreifend die Rolle der artfremden Nahrung in der Genese der Tetanie besprochen worden ist, soll zum Schluß noch auf zwei interessante tierexperimentelle Beobachtungen hingewiesen werden.

Moll erzeugte bei jungen Kaninchen durch eine, für die Art nicht geeignete Nahrung Ernährungsstörungen; in einem bestimmten Stadium derselben trat elektrische Übererregbarkeit auf, die bei Zuführung einer geeigneten Nahrung wieder schwand. Bemerkenswert ist aber vor allem, daß sich bei diesen Tieren**) vielfach eine Hypertrophie der Epithelkörperchen fand, was Moll als einen reaktiven Prozeß auf die vom Darm ausgehenden Schädigungen auffaßt. Diese Beobachtungen geben, bei Berücksichtigung aller Bedenken, die bei Heranziehung solcher Tierexperimente am Platze sind, doch Hinweise auf die Rolle, die Ernährungsstörungen in der Ätiologie der Kindertetanie spielen können. Hierauf weist vor allem Langstein hin.

---

erfolglos längere Zeit Phosphorlebertran gegeben wurde. Befund: $KOeZ = 2{,}5$ MA Laryngospasmus. Stark nässendes Ekzem, pastös, überfüttert.

Therapie: 1 Liter Vollmilch, 100 g Gemüsesuppe, 3 Eßlöffel Gemüse, 2 Eßlöffel Kompott.

Zunächst Gewichtssturz, der durch Zulage von 2 Eßlöffel Grießbrei gehemmt wurde. Schnelle Heilung des Ekzems. Laryngospasmus nach 8 Tagen verschwunden. $KOeZ > 10{,}0$ MA. Bemerkenswert erscheint auch hier wieder die Beziehung zwischen Ekzem und Tetanie.

*) Eigentlich hätte also der Einfluß der Kuhmilch als auslösender Faktor der Tetanie erst bei Besprechung all der andern Faktoren, die in dieser Hinsicht noch in Betracht kommen, erörtert werden müssen (siehe Ätiologie). Nur die Bedeutung, die den Ernährungsfragen von angesehenster Seite für die Entstehung der Tetanie zugemessen wird, hat mich veranlaßt, die Frage nach dem Einfluß der Ernährungsstörungen schon in den pathogenetischen Teil vorauszunehmen.

**) Weichselbaum hat bei Ratten mit Spontanrachitis und bei zwei Menschen mit Rachitis tarda Vergrößerungen der Epithelkörperchen bzw. Ektumoren gefunden. Auch Moll beschreibt bei seinen Versuchstieren rachitisähnliche Veränderungen.

Basch hat bei seinen Thymusstudien ähnliche Beobachtungen wie Moll gemacht; er fand, daß Störungen in der Verdauungstätigkeit sowohl beim thymektomierten Tiere wie beim Kontrolltier zu einer Steigerung der elektrischen Erregbarkeit führten, scheinbar war dies aber bei operierten Tieren stärker der Fall.

Eigentliche Pathogenese. Legen wir den Untersuchungen über die Pathogenese*) der Tetanie jene Formel von Gottstein-Martius-Strümpell zugrunde, so gehört meiner Ansicht nach die Ernährungsstörung in den Zähler (S). Man mag dieselbe als Sw bezeichnen, ohne daß sie aber, wie Wickmann behauptet, eine obligate Bedingung bildet.

Wie steht es aber mit der Rachitis? Wir haben gesehen, daß sie sicherlich nicht die Ursache — sit venia verbo — der Tetanie ist, wohl aber ist sie ihr wesensverwandt. Will man sie in der Formel unterbringen, so könnte sie vielleicht im Nenner unter *We* Platz finden (erworbene Widerstandsfähigkeit, bzw. hier erworbene Widerstandsschwäche). Obschon nun an sich eine starre mathematische Formel sicher nicht allen Verschlingungen des Lebens gerecht werden wird, erscheint dies aber, selbst unter Berücksichtigung dieses Vorbehaltes nicht angebracht.

Die Rachitis gehört vielmehr in jener Gleichung zu K (Krankheit); d. h. also $K = \text{Rachitis} + \text{Tetanie} = \frac{Sw + Sb}{Wa + We}$. In dieser Krankheitssumme kann sowohl Rachitis (selten), wie Tetanie (häufig) gleich 0 sein.

Diese Erörterung bringt uns einen Schritt weiter in der allgemeinen pathogenetischen Auffassung der Tetanie. Ohne hier näher auf eine Erörterung der naheliegenden Diathesenfrage (v. Pfaundler, Martius, J. Bauer) einzugehen, führt die Betonung der engen Verwandtschaft zwischen Rachitis und Tetanie bei fehlender Abhängigkeit zu der Anwendung des plurizentrischen Systems der Diathesen, dessen Aufstellung wir v. Pfaundler verdanken**).

Es besteht aber nicht nur eine Beziehung zwischen Rachitis und Tetanie, wenn eine solche auch am auffälligsten ist, sondern die Tetanie kombiniert sich auch häufig mit anderen „Diathesen", worauf im klinischen Teil schon wiederholt hingewiesen worden ist. So fanden Moro-Kolb die Manifestationen der exsudativen Diathese auffallend häufig mit „Spasmophilie" kombiniert, ferner bestehen enge Beziehungen zwischen Tetanie und Status thymico-lymphaticus. Eine ähnliche Rolle wie die Rachitis bei der Kindertetanie scheinen Osteomalacie und Rachitis tarda bei der Tetanie der Erwachsenen zu spielen.

---

*) Unter Pathogenese verstehe ich die Lehre von den grundlegenden Störungen, unter Ätiologie (meist mit dem Zähler S identisch) die Lehre von den Bedingungen, die zu diesen Störungen führen (vgl. auch Pineles).

**) Ein näheres Eingehen auf die ganze Diathesenfrage möchte ich auch hier vermeiden, weil dies zu weit von unserem Thema abführen würde.

Berücksichtigen wir ferner, daß Klinik und Stoffwechsel die Tetanie als eine Allgemeinerkrankung des Körpers erweisen, so erscheint der Schluß berechtigt, daß die Tetanie in die große Gruppe jener Erkrankungen zu rechnen ist, die mit mehr oder minder Recht als Diathesen bezeichnet werden.

Es ringt sich immer mehr die Ansicht durch, daß diese Krankheitsgruppen auf pluriglandulären Störungen des endokrinen Systems beruhen. Für die osteomalacischen Knochenerkrankungen, einschließlich der Rachitis, haben dies Biedl, Cristofoletti, Curschmann, Bauer, Marinesco-Parhon-Minea, Aschenheim ausgesprochen*).

Ich zog damals schon die Tetanie in den Bereich meiner Betrachtungen und nahm neben den Funktionsstörungen, die zur Rachitis führen, die Dysfunktion einer weiteren Drüse an. Es handelt sich also meiner Anschauung nach auch bei der Tetanie um pluriglanduläre Störungen.

Hier, wie bei der Rachitis, ist nur eine Theorie, die sich auf eine Störung der inneren Sekretion, sei es nun einer oder mehrerer Drüsen, stützt, imstande, eine einheitliche Erklärung der Tetanie zu geben.

Ich stehe mit dieser Auffassung der pluriglandulären Genese der Tetanie nicht allein da. Schon Basch wies darauf hin, daß bei der infantilen Tetanie voraussichtlich eine Störung der branchiogenen Organe vorliegen könne. Lust hat ferner schon 1913 die Möglichkeit einer pluriglandulären Sekretionsanomalie erwogen. Cozzolino hält die Tetanie für die Folge einer Schädigung aller innersekretorischen Drüsen

Nun ist eine solche allgemeine Fassung nicht beweisbar; bei allen uns bekannten derartigen Sekretionsstörungen prävaliert eine endokrine Drüse. Bei der Tetanie sprechen alle Anzeichen dafür, daß die Nebenschilddrüsen am meisten beteiligt sind.

Dabei ist ohne weiteres zuzugeben, daß auf Grund der Nachuntersuchungen die Theorie der Epithelkörperchenblutungen als einzige oder wichtigste Ursache einer fehlerhaften Epithelkörperchenfunktion sich nicht aufrechterhalten läßt.

Dies ist aber auch nur von untergeordneter Bedeutung. Escherich hat es schon klar und deutlich ausgesprochen, daß sehr wohl auch ohne anatomische Läsion eine Minderwertigkeit des Organs vorliegen kann (angeborene Hypoplasie, hereditäre Schwäche, physiologische Rückständigkeit), eine Tatsache, auf die meines Erachtens bei der ganzen Diskussion viel zu wenig Wert gelegt worden ist.

Bezüglich der physiologischen Rückständigkeit sagt Escherich (Monogr. S. 180): „Speziell die letztere (nämlich die physiologische Rückständigkeit) Annahme dürfte am ehesten geeignet erscheinen, die überraschende Häufigkeit der elektrischen Übererregbarkeit in den ersten Lebensmonaten und das spurlose Verschwinden derselben in späterer Zeit in ungezwungener Weise zu erklären. Zur Begründung

*) Während alle anderen Autoren von der Osteomalacie der Erwachsenen ausgingen, stützte Aschenheim seine Anschauung auf Untersuchungen bei der Rachitis.

derselben erinnere ich an das analoge Verhalten der meisten drüsigen Organe der Neugeborenen, die zur Zeit der Geburt gerade nur bis zu der zur Erhaltung der Lebensfunktionen notwendigen Leistungsfähigkeit entwickelt sind. Es fehlt ihnen, wie auch den meisten anderen Organen, die zur Überwindung unvorhergesehener Anforderungen oder pathologischen Störungen notwendige Reservekraft, so daß sie schon geringfügigen Abweichungen von den physiologischen Bedingungen oder unbedeutenden Krankheitszuständen gegenüber versagen."

Ganz ähnlich äußern sich Cattaneo, Jovane-Vaglio, die eine Hypofunktion aller endokriner Drüsen im Säuglingsalter annehmen.

Auch Haberfeld nimmt auf Grund seiner Untersuchungen an, daß die oben geschilderte, von ihm gefundene Hypoplasie der Epithelkörperchen gesteigerten Ansprüchen nicht genügt, und daß es dann zur Tetanie kommt. Diese Auffassung des Versagens bei gesteigerten Ansprüchen haben übrigens auch Erdheim und Yanase schon angedeutet.

Alle diese Auffassungen blieben aber Theorie, wenn nicht aus anderen Gründen eine Beteiligung der Nebenschilddrüsen an der Pathogenese der kindlichen Tetanie anzunehmen wäre.

Ich sehe diesen zwingenden Beweis in der Tatsache der klinischen Einheit sämtlicher Tetanieformen beim Menschen und Tier. Ich möchte nochmals darauf hinweisen, daß auch beim parathyreopriven Tier je nach Gattung und Alter der Verlauf der Tetanie ganz verschieden sein kann. Dies entkräftet die Einwände derer, die wegen geringer Abweichungen in der Klinik die Einheit der verschiedenen Tetanieformen bestreiten.

Eine Erkrankung aber, die, wie Escherich betont, ein selten scharfumrissenes Krankheitsbild darbietet, erfordert die Annahme einer im Prinzip einheitlichen Genese; da aber bei einer Tetaniegruppe die Parathyreoidektomie zur Tetanie führt, sind wir gezwungen anzunehmen, daß stets eine Funktionsstörung der Nebenschilddrüsen bei der Entstehung der Tetanie beteiligt ist.

Die überwiegende Zahl der Autoren bekennt sich zu Epithelkörperchentheorie der Tetanie, wenn wir auch den internen Kliniker berücksichtigen. Dies lehrt folgende Zusammenstellung. Dafür sind Escherich, Bauer, Biedl, v. Brandenstein, Cattaneo, Cooke, Erdheim, Falta-Kahn, Feer, Glaserfeld, Gött, Haberfeld, Ibrahim, Jovane-Vaglio, Koplik, Langstein, Mac Callum, Neurath, Oliari, Phleps, Pineles, Petrone-Vitale, Pollini, Peritz, Rudinger, Triboulet-Harvier; gegen die Epithelkörperchentheorie haben sich ausgesprochen oder haben zu mindesten die Bedeutung ihrer negativen pathologischen Epithelkörperchenuntersuchungen betont: Auerbach*), Birk, Bliß, Eckert-Stuckenberg**), Fischl***)

---

*) Hypofunktion unbewiesen und unbeweisbar.

**) Auffallend großes Epithelkörperchen (siehe oben).

***) Verh. d. Vers. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Wien 1913. Diskussion zu den Vorträgen von Moll und Berend.

Gerstenberger, Grosser-Betke, Hochsinger, Jörgensen, Kassowitz, Oppenheimer, Schiffer-Rheindorf, Wickmann.

Heubner lehnt die Epithelkörperchentheorie nicht völlig ab, hält sie aber noch nicht für genügend geklärt, ähnlich denkt Thiemich, doch scheint dieser allmählich seine frühere ablehnende Haltung zu mildern*).

Die Frage der Tetaniegenese kompliziert sich durch die erwähnten Befunde von Basch, Klose-Vogt und Matti, nach denen die Entfernung der Thymus beim Hunde zur elektrischen Übererregbarkeit und zu Krämpfen führt. Ohne daß wir uns die Hypothese von Klose-Vogt, die an eine Säurevergiftung (Nucleinsäure) infolge Ausfall der Thymus denken, zu eigen machen, müssen uns doch diese unbestreitbaren Befunde, wie auch Lust hervorhebt, eine Beteiligung der Thymus an der Entstehung der Tetanie in Erwägung ziehen lassen. Dies erscheint um so mehr berechtigt, als auch sehr enge Beziehungen zwischen Thymus und den rachitogenen Erkrankungen des Skeletts bestehen.

Auch erscheint an dieser Stelle nochmals ein Hinweis auf den Status thymico-lymphaticus berechtigt. Dabei bin ich mir vollkommen bewußt, daß diese Frage noch durchaus nicht geklärt ist (J. Bauer, Escherich, Ganghofner, Heubner, v. Pfaundler, Thiemich u. a.).

Eines ist aber doch sicher, daß unter den Tetanikern sich eine große Anzahl von Kindern befindet, deren Gesamteindruck ein lymphatischer ist, und bei deren Sektion sich häufig eine abnorm große Thymus findet. Sie bilden diejenigen, die besonders häufig im Verlauf der Tetanie akut zugrunde gehen.

Unter Berücksichtigung dieser Umstände erscheinen, wie erwähnt, auch die Befunde von Groster-Betke über Epithelkörperchenblutungen bei plötzlichen Todesfällen in einem besonderen Lichte.

Auf die pathologischen Befunde, die die Untersuchungen der Nebenschilddrüsen und der Thymus bisher ergeben haben, sind wir schon eingegangen; nachzutragen wären hier noch Untersuchungen, denen das Abderhaldensche Dialysierverfahren zugrunde liegt. Singer fand in einem Fall von manifester Tetanie Abbau von Epithelkörperchen und Thymus, Beumer hatte in allen Fällen von Laryngospasmus bezüglich der Epithelkörperchen ein negatives Resultat, in einem Fall von Karpopedalspasmen eine schwache positive Reaktion. Thymus wurde bei Tetanie und bei Rachitis fast stets abgebaut, doch sind nach seiner Ansicht diese Befunde nicht eindeutig, da das im Thymusgewebe stets vorhandene Lymphgewebe fast stets eine positive Reaktion gibt. Rominger kam zu keinem einheitlichen Resultat und steht der Anwendung des Dialysierverfahrens bei inneren Organerkrankungen überhaupt skeptisch gegenüber.

Ein abschließendes Urteil ist also noch nicht abzugeben. Jedenfalls sprechen aber diese wenigen Befunde nicht gegen die Annahme, daß bei der Genese der Tetanie sowohl Epithelkörperchen wie Thymus beteiligt sind.

---

*) Vgl. Handb. von v. Pfaundler-Schloßmann, II. Aufl.

Ob noch andere endokrine Drüsen in Frage kommen, ist zur Zeit schwer zu entscheiden. Das Gebiet der Wechselbeziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion ist unendlich groß und schwierig. Meinung steht noch gegen Meinung. Ich muß mich beschränken, auf die wichtigsten einschlägigen Arbeiten zu verweisen, wie die von J. Bauer, Biedl, Eppinger-Heß, Eppinger-Falta-Rudinger, Falta-Kahn, Rudinger, Mac Callum, und hier nur einige Punkte, die für die Auffassung der Tetanie von Wichtigkeit sind, hervorzuheben.

Im Vordergrund stehen wohl die Beziehungen der Nebenschilddrüsen zu den Nebennieren, die wohl mit vollem Recht als Antagonisten anzusprechen sind (Falta-Kahn, Guleke, Phleps, Peritz). Wir haben ja schon wiederholt auf die Wirkung des Adrenalins bei Tetanie hingewiesen*), wie auch an die von den Hirschfelds gefundene Vermehrung der vasokonstringierenden Substanzen erinnert sei.

Wichtig erscheinen auch die experimentellen Befunde von Guleke**). Bei parathyreopriven Tieren, denen auch die Schilddrüse entfernt war, schwanden alle Tetaniesymptome nach Entfernung der Nebennieren dauernd, waren aber durch Einspritzung von Adrenalin wieder hervorzurufen. Wurde ein Schilddrüsenrest aber im Körper gelassen, so schwanden nach Nebennierenentfernung die Tetaniesymptome nur zeitweise. Mir erscheint auf Grund dieser und auch anderer Untersuchungen die antagonistische Wirkung von Nebenschilddrüse und Nebennieren bei der Entstehung der Tetanie im höchsten Grade wahrscheinlich.

In welcher Weise man sich aber auch die Beziehungen zwischen den einzelnen endokrinen Drüsen vorstellen mag, jedenfalls spricht manches für eine primäre oder wahrscheinlicher sekundäre Mitbeteiligung der Nebennieren an der Entstehung der Tetanie. H. und L. Hirschfeld haben seinerzeit schon zu dieser Frage Stellung genommen. Sie erwogen drei Möglichkeiten: Erstens kann die Hyperfunktion der Nebennieren nur eine scheinbare sein, bedingt durch den Wegfall der von den Epithelkörperchen ausgehenden Hemmungen; zweitens können Störungen in der Funktion der Nebenschilddrüsen eine Hyperfunktion der Nebennieren hervorrufen, bzw. eine Hyperfunktion der Nebennieren eine Dysfunktion der Epithelkörperchen bedingen; drittens kann eine primäre Hyperfunktion der Nebennieren direkt Tetaniesymptome hervorrufen.

Es ist wohl möglich, daß die Beteiligung der Nebennieren besonders für die Maternitätstetanie von Bedeutung ist (Biedl, H. und L. Hirschfeld, Rudinger u. a.), andererseits läßt diese auch wiederum an eine Beteiligung der Ovarien denken, um so mehr als diese bei der Osteomalacie eine Rolle spielen***).

---

*) Nach Guleke gelingt es sogar durch Injektion von Adrenalin in großen Dosen Tetanie zu erzeugen, auch beim gesunden Tiere (nach Fürth und Gerhardt).

**) Bei Guleke findet sich eine ausgedehnte Übersicht über die uns hier beschäftigenden Fragen.

***) Ausführliche Darstellung bei Falta-Kahn.

Resch betont die Möglichkeit der Korrelationsstörungen von Hypophyse, Parathyreoideae und Thymus, da Hypophysin die elektrische Erregbarkeit steigert.

Wir sehen, je mehr man sich mit den Korrelationen beschäftigt, um so verwickelter wird die ganze Frage und um so weiter kommen wir in das Gebiet der Hypothese.

Wenn wir uns aber an die Tatsachen halten, so glaube ich, daß wir ungefähr zu folgender Annahme berechtigt sind, ohne den festen Boden unter uns zu verlieren:

Zusammenfassung. Bei der Einheit aller Tetanieformen ist es so gut wie sicher, daß die tiefste Grundlage der Tetanie in einer Störung der Funktion der Nebenschilddrüsen zu sehen ist, deren Entfernung experimentell und operativ zur Tetanie führt. Vieles spricht aber dafür, daß auch noch andere endokrinen Drüsen an der Entstehung der Tetanie beteiligt sind; in erster Linie kommt, besonders unter Berücksichtigung der engen Beziehungen der Tetanie zu den rachitogenen Erkrankungen, die Thymus, dann Nebennieren und gravides Ovar in Betracht. Im einzelnen sind die Verhältnisse aber noch nicht geklärt.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß, wie schon Lust vermutet, die verschiedenen Tetanieformen zum Teil durch eine verschieden starke Beteiligung der in Frage kommenden Drüsen an der Störung, zu erklären sind.

Pathogenetisch-klinische Betrachtungen. Im klinischen Abschnitt haben wir bei der Besprechung der elektrischen und mechanischen Übererregbarkeit zwischen pathogenetischer und klinischer Bedeutung dieser Symptome unterschieden, ohne dies aber näher zu begründen. Auf Grund der obigen Ausführungen können wir nunmehr sagen, daß das Vorhandensein einer galvanischen oder mechanischen Übererregbarkeit*) stets eine „tetanische“ Korrelationsstörung im Getriebe der inneren Sekretion, nicht aber die Krankheit: Tetanie beweist**).

Dies gilt meiner Ansicht nach auch für die Gött-Hamannschen Befunde bei Diphtherie, woran die Tatsache, die Gött mir brieflich mitteilte, nichts ändert, daß stets die elektrische Übererregbarkeit fehlte. Allem Anschein nach ist das Facialisphänomen als das leichteste Zeichen einer pluriglandulären tetanischen Funktionsstörung anzusehen***).

Wie aber eine Zuckerausscheidung im Urin wohl stets eine Herab-

*) Es sei hier nochmals daran erinnert, daß das Facialisphänomen auch sonst noch häufig bei anderen Blutdrüsenerkrankungen beobachtet worden ist, was sich durchaus in den Rahmen unserer obigen Ausführungen einfügt.

**) Dies entspricht auch den schon früher erwähnten Anschauungen von Bauer, der in dem Facialisphänomen ein Zeichen der gestörten Epithelkörperchenfunktion sieht, das sich aber häufig mit anderen neuropathisch-degenerativen Symptomen vergesellschaftet.

***) Vielleicht ist es berechtigt, hier an die Veränderungen der Nebennieren bei Diphtherie zu erinnern.

setzung der Assimilationsfähigkeit, nicht aber ohne weiteres einen klinischen Diabetes anzeigt, ebenso bedeutet das isolierte Auftreten der mechanischen oder elektrischen Übererregbarkeit durchaus noch nicht immer das Vorhandensein einer klinischen Tetanie.

Innere Zusammenhänge zwischen Sekretionsstörung und Tetanie. Es ergibt sich nun die Frage, wie wir uns den Zusammenhang der pluriglandulären Sekretionsstörung mit dem Auftreten der Tetanie als solcher vorzustellen haben, d. h. ob wir wissen, wie es auf Grund der Sekretionsstörung zu dem pathologischen Übererregbarkeitszustand des gesamten Nervensystems, den wir als Tetanie bezeichnen, kommt.

Wir haben gesehen, daß bei der Tetanie sowohl der organische wie der anorganische Stoffwechsel gestört ist. Bezüglich des organischen Stoffwechsels sind noch die Fragen im vollen Fluß; höchstens die häufig gefundene Azetonurie läßt zusammen mit der ebenfalls häufig gefundenen NH_3-Vermehrung doch den Gedanken an eine Acidose nicht ganz unmöglich erscheinen.

Dagegen ist es unzweifelhaft, daß der Salzstoffwechsel bei der Tetanie gestört ist, derartig, daß das Verhältnis der Alkalien zu den Erdalkalien zugunsten der ersteren sich verschiebt, sei es nun, daß es zu einer vermehrten Ausscheidung der Erdalkalien oder zu einer gesteigerten Retention der Alkalien kommt.

Ob diese Störung des Salzstoffwechsels primär oder sekundär ist (Klose-Vogt, Silvestri-Montorsi), mag vorläufig dahingestellt bleiben; das ist jedenfalls unzweifelhaft, daß die Erregbarkeit des Nervensystems (wenigstens zum Teil) von Verschiebungen der Salzkorrelationen abhängig ist. Ich verweise wegen dieser Frage auf die vorhergehenden Ausführungen, ferner auf die Darstellungen von Mac Callum, Rosenstern, Lust, Peritz*), Aschenheim.

Wahrscheinlich sind auch hier die Verhältnisse komplizierter, als es zunächst den Anschein hatte. Dafür spricht unter andern der Umstand, daß Stöltzner und Pexa durch kalkarme Fütterung keine Übererregbarkeit erzielten, im Gegensatz zu Quest, der danach elektrische Übererregbarkeit, und Aron-Sebauer, die in einem Falle danach Krämpfe beobachteten. Das negative Resultat entspricht durchaus der Erfahrung, daß kalkarme Kost auch nicht zur Rachitis, sondern zur Osteoporose führt.

Jedenfalls spielt aber die Veränderung des Erregbarkeitsquotienten bei der Erklärung der Wirkungsweise der pluriglandulären Störung bei der Tetanie eine bedeutsame Rolle. Jede Theorie, die die feineren pathologisch-chemischen Vorgänge der Tetanie erklären will, muß also mit der Salzstoffwechselstörung rechnen, und dies ist in der Tat auch von Vertretern beider Hypothesengruppen, die es bezüglich der feineren Vorgänge und Zusammenhänge bei der Tetanie gibt, geschehen. Sowohl die Vertreter der Intoxikationstheorie wie die An-

*) Die Peritzschen Ausführungen sind besonders beachtenswert.

hänger der Regulationsstörungstheorie haben die Störung des Salzstoffwechsels berücksichtigt.

Bei beiden Theorien handelt es sich vorläufig noch um Hypothesen; es kann daher hier füglich auf eine ausführliche Darstellung verzichtet werden und nur das hervorgehoben werden, was für die feinere Genese der kindlichen Tetanie von Wichtigkeit zu sein scheint*).

Der Gedanke, daß die Tetanie auf einer Intoxikation (Autointoxikation, tetaniegenes Gift) beruht, ist einer der ältesten Erklärungsversuche der Tetanie, und erst später ist die Funktion der Epithelkörperchen als entgiftend hiermit in Zusammenhang gebracht worden**). So nehmen Vassale-Generali, Erdheim, Pineles, Escherich, Pfeiffer-Mayer, Feer, Chvostek, Curschmann, Haberfeld, Hecker, Kehrer, Pexa, Resch, Strada u. a. eine entgiftende Wirkung der Epithelkörperchen auf giftige Stoffwechselprodukte (Tetaniegift) an***).

Mac Callum-Vögtlin und ähnlich Petrone-Vitale vertreten die Anschauung, daß ein im Blut kreisender Stoff in der Norm durch die Epithelkörperchen oder durch ein von ihnen ausgeschiedenes Produkt gebunden wird. Wenn dieser Stoff der Epithelkörperchen fehlt, so wird das im Blute vorhandene Toxin an Kalk gebunden, der auf diese Weise dem Körper entzogen wird und, an das Toxin gebunden, zur Ausscheidung kommt.

Peritz entwickelt ganz ähnliche Anschauungen†). Man könnte nach ihm annehmen, daß sich im Körper Substanzen befinden, die bei der Tetanie den Kalk in Lösung hielten und zur Ausscheidung brächten. In dieser Weise würde er seine normalen Aufgaben, das Erregungsgleichgewicht im Nerven gegenüber den Alkalien zu erhalten, entzogen. Wollte man die konstante Beziehung zwischen Epithelkörperchen und Tetanie hiermit in Einklang bringen, so müßte man annehmen, daß die Epithelkörperchen Stoffe erzeugen, die die calciumlösenden Substanzen binden oder in irgendeiner anderen Weise unschädlich machen.

Peritz zieht aber weiterhin aus verschiedenen Gründen††) statt der entgiftenden Funktion der Epithelkörperchen eine katalysatorische in Betracht und nähert sich damit der Anschauung von Freudenberg-Klocmann. Diese glauben, daß es sich bei der Phosphorlebertranwirkung „um eine Erhöhung der oxydativen Kräfte des Organismus unter Bildung von an Oxy-Gruppen reichen Körpern handelt, die zur Übertragung bzw. Verankerung des Ca nötig sind“ (vgl. auch Falta-Kahn).

Sie fahren dann fort: „Indem wir diese Auffassung auf die Deu-

*) Wegen Einzelheiten muß auf die ausführlichen Darstellungen von Biedl, Mac Callum, Rudinger, Falta-Kahn, Guleke und Peritz verwiesen werden.

**) Ältere Literatur bei Thiemich im Handb. von Pfaundler-Schloßmann.

***) Bezüglich Tetaniegift vgl. vor allem Biedl, Mac Callum und Rudinger.

†) Gekürzte Wiedergabe.

††) Siehe Original.

tung der Ätiologie der Spasmophilie anwenden, nehmen wir bei dieser eine Störung der oxydativen Funktionen dem Fett gegenüber als wichtigen ätiologischen Faktor an. Vielleicht ist diese Störung auch eine allgemeinere, wie man in Anbetracht der Befunde von Liefmann erwarten darf (Vermehrung des Acetons im Urin Spasmophiler)*)."

Vor allem ist Peritz und Freudenberg-Klocmann (vgl. auch die Ausführungen von Lust) das gemeinsam, daß sie die Bindungsverhältnisse der Salze an die Lipoide (Plasmahaut usw.) in Erwägung ziehen, was auch mir unter Berücksichtigung der kolloidalen Lösungsverhältnisse von größter Wichtigkeit zu sein scheint.

Kolloidale Veränderungen im Gehirn ziehen auch Klose-Vogt (desgl. Cooke) in Betracht. Während sie aber bei ihren thymektomierten Hunden — was ihnen als besonders wichtig erscheint — eine verminderte Alkalescenz der Liquorflüssigkeit fanden, hat dies Ylppö bekanntlich beim tetaniekranken Kinde nicht gefunden.

Natürlich ist wiederholt der Versuch gemacht worden, das Tetaniegift nachzuweisen, doch ist dies bisher nicht einwandfrei gelungen**).

Die Untersuchungen bewegten sich in verschiedenen Richtungen. Pfeiffer-Mayer haben in 6 von 17 Fällen gefunden, daß das agonale Serum parathyreopriver Hunde bei partiell parathyreoidektomierten Mäusen Tetanie hervorruft. Abgesehen davon, daß dieser Befund von anderer Seite nicht bestätigt wurde, können auch andere nichtspezifische Stoffe, wie z. B. Tuberkulin, bei partiell parathyreoidektomierten Tieren eine Tetanie auslösen (vgl. Biedl, Rudinger).

Biedl und andere fanden, daß bei einer Behandlung parathyreopriver Tiere eine Blutentziehung bessernd wirkt, was nach ihrer Ansicht für ein im Blute kreisendes Gift spricht.

Mac Callum, sowie Mac Callum-Vogel fanden, daß die Durchblutung des Beines eines gesunden Tieres mit dem Blute eines tetaniekranken zu einer, auf das durchblutete Bein beschränkte, Übererregbarkeit führt. Denselben Erfolg hatten sie aber auch, wenn sie statt des Blutes eines tetaniekranken Tieres oxalsaures Natrium verwendeten***). Demnach scheint mir nicht unbedingt die Annahme notwendig, daß ein Gift Ca-fällend und dadurch die Erregbarkeit steigernd wirkt, vielmehr ist es ebensogut möglich, daß das kalkarme Tetanieblut schon an sich direkt Kalk an sich reißt und auf diese Weise eine Steigerung der Erregbarkeit herbeiführt. Hierzu sind sicherlich nur geringe Konzentrationsveränderungen notwendig.

Auf ganz anderem Gebiete bewegen sich Untersuchungen von Resch. Bekanntlich hat Fuchs die Möglichkeit erörtert, daß die Tetanie nichts anderes als ein Ergotismus sei, da das klinische Bild beider

*) Vgl. auch Geßner.

**) Ausführliche Darstellungen, siehe Guleke, Biedl, Mac Callum und Rudinger.

***) Nach Durchschneidung sämtlicher Muskel und Nerven wurden die Gefäße der Extremität des gesunden Tieres mit denen eines parathyreopriven Tieres verbunden.

Erkrankungen sich in hohem Maße ähnelt. Da das Ergotoxin dem β-Imidazolyläthylamin identisch ist, so sprach Biedl die Vermutung aus, „daß in den Aminobasen, vor allem im β-Imidazolyläthylamin vielleicht das postulierte, aber bisher nicht nachgewiesene Tetaniegift gesucht werden könne".

Biedl kommt zu keinem abschließenden Urteil. Resch hat nun verschiedene Aminobasen, die im Darm entstehen und vielleicht auch bei Schädigung der Lebersperre resorbiert werden können, auf ihre tetaniegenen Eigenschaften hin untersucht, darunter auch das Imidazolyläthylamin; bei allen bis auf Hypophysin kam er zu einem negativen Resultat. Bei letzterem bleibt aber die Frage offen, ob es sich um eine Aminowirkung oder um eine Korrelationswirkung des Hypophysenextraktes als solchen handelt. Mit der letzten Vermutung würde sich Resch an die Gruppe derer anschließen, die die Epithelkörperchenwirkung als eine Ausfallserscheinung im Regulationsmechanismus der inneren Sekretion auffassen (Bauer, Falta-Kahn, Falta-Rudinger, Guleke, Hirschfeld, Ibrahim, Krehl, Aschenheim u. a.).

Die Wirkung des Ausfalls des spezifischen Sekrets der Epithelkörperchen kann entweder eine direkte sein, indem sein Fehlen zu Störungen führt, oder sie kann eine indirekte sein, derart, daß durch den Wegfall dieses Sekrets andere Drüsensekrete infolge des fehlenden Antagonismus zu stark überwiegen (vgl. Falta-Rudinger).

Selbstverständlich besteht auch die Möglichkeit, daß beides in Frage kommt. Wir haben schon oben bei der Besprechung der pluriglandulären Auffassung der Tetanie auf die wichtigsten Korrelationsstörungen hingewiesen, vor allem auf die sekundäre (?) Wirkung des Nebennierenhormons. Die Dinge liegen aber auch hier wieder viel komplizierter, als es auf den ersten Blick scheint (Falta-Kahn, Bauer, hier Literatur); denn wie Falta-Kahn nachgewiesen haben, sprechen z. B. erwachsene Tetaniker ebenso stark auf Pilokarpin wie Adrenalin an.

Nach den Untersuchungen von Falta-Bertelli-Bolaffio-Tedesko und Rudinger „wirken die Drüsen der accelerierenden Gruppe (Thyreoidea, chromaffines System, Hypophyse) gleichsinnig, nämlich steigernd auf den Salzstoffwechsel ein. Doch werden die einzelnen Faktoren des Salzstoffwechsels, und damit die Ausscheidungsverhältnisse durch Nieren und Darm in verschieden spezifischer Weise beeinflußt. Dagegen hemmen Pankreas und Epithelkörperchen den Salzstoffwechsel".

Bei parathyreopriven Hunden konnten dieselben eine gewaltige Steigerung der Salzausscheidung gleichzeitig mit Steigerung der Eiweißzersetzung feststellen. Das Auffallende an diesen Befunden ist, daß auch die Ausscheidung der Alkalien gesteigert gefunden wurde, während doch im allgemeinen bei Tetanie nur eine Vermehrung der Erdalkalienausscheidung festgestellt worden ist. Sicherlich steht auch diese im Vordergrund.

Verfolgt man den Gedankengang weiter, daß die Dysfunktionen der an der Tetanie beteiligten Drüsen primär (direkt) zu einer Stö-

rung des Salzstoffwechsels führen — wofür meines Erachtens vieles spricht —, so würde die Übererregbarkeit des Gesamtnervensystems sekundär durch Ionenverschiebung und dadurch bedingte Lipoidveränderungen, etwa im Sinne von Peritz, zu erklären sein.

Eine andere Hypothese vertreten Falta-Kahn in Weiterentwicklung einer von Falta-Rudinger ausgesprochenen Ansicht. Sie halten es für möglich, daß „durch ein Hormon die Epithelkörperchen den Kalkstoffwechsel im Zentralnervensystem beeinflussen. Das Epithelkörperchenhormon wäre eventuell als ein assimilatorisches aufzufassen, durch dessen Wegfall Kalkverlust in den Ganglienzellen und damit Übererregbarkeit in denselben eintritt". In diesem Falle wäre also der Kalkverlust ein sekundärer, bedingt erst dadurch, daß das Bindungsvermögen der Ganglienzellen für den Kalk herabgesetzt wäre. Indessen sind dies alles nur mehr oder minder gut begründete Hypothesen.

Meine Ansicht geht dahin, daß es infolge einer pluriglandulären Störung der inneren Sekretion direkt zu allgemeinen Stoffwechselstörungen kommt, an denen der Salzstoffwechsel ganz besonders beteiligt ist. Dessen Störung führt erst zur Störung der Nervenerregbarkeit im Sinne einer Steigerung. Es ist aber zurzeit noch nicht auszuschließen, ob es nicht infolge der Stoffwechselstörungen diesen parallelgehend auch noch zur Bildung von Stoffwechselgiften kommt.

Es sind, zum Teil auch aus pathogenetischen Gründen, ausgedehnte Untersuchungen angestellt worden, wo im Nervensystem (zentral oder peripher) der Sitz der Übererregbarkeit zu suchen sei, ohne daß bisher vollkommene Einigkeit erzielt worden ist (Mac Callum, Rudinger, Falta-Rudinger, Schlesinger, Zusammenstellung bei Biedl). Es scheint mir aber nicht notwendig, auf Einzelheiten einzugehen, es genügt für uns die Annahme Escherichs, daß es sich „um eine Beteiligung des gesamten Nervensystems — der peripheren Nerven, des Rückenmarks samt der Medulla oblongata und des Hirnes handelt".

Ätiologie. Wir sind also zu der Anschauung gekommen, daß die Tetanie auf einer relativen pluriglandulären Insuffizienz mit besonderer Beteiligung der Epithelkörperchen beruht, und daß die Insuffizienz als einheitliche pathogenetische Grundlage anzusehen ist.

Dieser einheitlichen Pathogenese steht eine Vielheit von Schädlichkeiten als auslösende Ursachen gegenüber — man könnte diese auch als ätiologische Ursachen bezeichnen, d. h. als die mannigfaltigen Ursachen, die die pathogenetische Störung bedingen können*).

Dabei herrscht im einzelnen Unklarheit, inwiefern diese Noxen einerseits direkt auf die Epithelkörperchen und die anderen beteiligten Drüsen schädigend wirken, inwiefern sie andererseits indirekt durch eine abnorme Inanspruchnahme der endokrinen Drüsenfunktion (über die Leistungsfähigkeit derselben hinaus) zu einer Störung des inneren Regulationsmechanismus führen.

*) Ähnlich äußert sich auch Pineles.

Die Widerstandsfähigkeit bzw. Leistungsfähigkeit der beteiligten Drüsen gegenüber den einwirkenden Schädlichkeiten ist natürlich von Fall zu Fall verschieden. Dieselbe kann durch extrauterine Einflüsse (z. B. Blutungen) geschädigt sein — in diesem Falle müßte man nach Tandler-Bauer von einer konditionell begründeten Tetanie sprechen —, oder ihre Schwäche kann auf einer konstitutionellen, also angeborenen Minderwertigkeit (Hypoplasie) beruhen. Häufig wird beides gleichzeitig der Fall sein. Bei der kindlichen Tetanie besteht, wie oben erwähnt, wahrscheinlich eine konstitutionelle Altersdisposition der Epithelkörperchen. Dazu kommt noch die Disposition des kindlichen Nervensystems, die wir als physiologische Spasmophilie kennen gelernt haben. Daher ist es nicht zu verwundern, wie leicht sich letztere in eine pathologische Spasmophilie — Tetanie — verwandelt.

Neben dieser arteigenen Altersdisposition gibt es aber auch noch Individualdispositionen, denen wir einen Augenblick unsere Aufmerksamkeit schenken müssen. Je größer die Individualdisposition ist, ein desto geringerer äußerer Reiz ist nötig, um die Tetanie in Erscheinung treten zu lassen.

Es kann theoretisch und vielleicht auch praktisch Fälle geben, wo der äußere Reiz äußerst gering ist. In solchen Fällen genügen die Reize des Lebens, um eine Tetanie auszulösen. Dies kommt zum Beispiel bei der Tetanie gut gepflegter Brustkinder in besten hygienischen Verhältnissen in Betracht (vgl. Fälle von Hochsinger und Schiffer).

Es gibt verschiedene Individualdispositionen, die zur Tetanie disponieren. So haben wir schon im klinischen Teil die Häufigkeit der Tetanie bei Debilitas congenita erwähnt. Ein anderes disponierendes Moment bildet die Heredität. Relativ häufig ergibt die Vorgeschichte, daß die Mutter, seltener der Vater, auch in ihrer Jugend an Krämpfen oder Laryngospasmus gelitten hat; oder die Mutter hat selbst noch ein Facialisphänomen. Ferner ist es nicht selten, daß mehrere Kinder einer Familie an Tetanie erkranken (Bauer, Escherich, Feer, Finkelstein, Hochsinger, Japha, Kassowitz, Kehrer, Kirchgässer, Loos, Pineles, Potpetschnigg, Peritz, Phleps, Pott, Seeligmüller, Spiegelberg, Schiffer, Thiemich, um nur einige zu nennen).

Die Polymortalität der Krampffamilien heben Feer, Thiemich und Stolte hervor, wobei letzterer es freilich offen läßt, ob es sich stets um Tetanie gehandelt hat*)**).

Von dieser direkten Heredität und Familiarität der Tetanie muß man scharf die Frage der neuropathischen Belastung trennen, worauf Thiemich-Birk mit Recht hinweisen.

---

*) Erwähnenswert erscheint auch die Beobachtung von Hesse-Phleps, die bei den Müttern von Kindern mit Schichtstar wiederholt anamnestisch Tetanie feststellen konnten.

**) Wie oben erwähnt, konnte Iselin feststellen, daß die Nachkommen partiell parathyreoidektomierter Ratten schon bei der Geburt eine elektrische Übererregbarkeit zeigen.

Czerny-Keller, Hochsinger, Thiemich-Birk, Neumann betonen die Bedeutung der hereditären neuropathischen Belastung. Thiemich-Birk fanden bei ihren katanamnestischen Erhebungen bei 53 Kindern:

	Heredität				
	Vater	Mutter	Geschwister	Summe	Proz.
Eklampsie	1	3	16	20	37
Epilepsie	—	—	—	—	—
Neuropathie . . .	1	6	0	7	13
Phychose	1	—	—	—	—
Degeneration . . .	—	1	—	—	—
	3	10	16	27	50

Ich habe zur Frage der neuropathischen Disposition schon anläßlich der Erörterung über die bei der Tetanie vorkommenden psychischen Störungen Stellung genommen, so daß ich nunmehr hierauf verweisen kann.

Gegenüber den Anschauungen von Thiemich, Hochsinger* und Neumann, die eine angeborene, oft hereditäre Minderwertigkeit des Nervensystems als Basis der Tetanie ansehen, möchte ich mit Bauer an der oben entwickelten Anschauung festhalten, daß die Neuropathie nur häufig mit der Tetanie kombiniert ist.

Tetanie, Rachitis, Neuropathie, Status thymico-lymphaticus (exsudative Diathese) bilden — um mit v. Pfaundler zu sprechen — Teilbereitschaften, deren Kreise sich teilweise decken.

Neuropathie in der Aszendenz ist also nur insofern direkt belastend aufzufassen, als sie das Vorhandensein einer familiären Minderwertigkeit anzeigt. Trotz meines, einen Kausalnexus prinzipiell ablehnenden Standpunktes zweifle ich durchaus nicht daran, daß die Kombination Tetanie-Neuropathie sehr häufig und für das betreffende Individuum sehr ungünstig ist.

Wenn wir an der Bedeutung der inneren Sekretion für die Entstehung der meisten Teilbereitschaften festhalten, so kann vielleicht auch die vorwiegende Disposition der Knaben zur Tetanie hier angereiht werden (Soltmann, Ganghofner, Seeligmüller, Potpetschnigg, Escherich, Phleps). Letzterer sagt z. B., daß sowohl von Erwachsenen wie Kindern doppelt so viel männliche Individuen von der Tetanie befallen werden als weibliche. Ich selbst fand seinerzeit

*) Hochsinger entwirft folgendes Schema (ohne daß näher auf die Rachitisfrage eingegangen wird):

Hered. neuropath. Konstitution.
↓ ↓
+ rachitogen. Schädlichkeit usw.
= Übererregbarkeitskrämpfe. --→ Neuropathie mit und ohne Facialisphänomen.
↓
Späteklampsie.

in der Ambulanz der Heidelberger Kinderklinik für die Jahre 1899 bis 1910 236 Knaben und 133 Mädchen. Auch eine Durchsicht der Krankengeschichten der Münchner Kinderklinik von 1906 bis 1917 ergab ein Verhältnis der Knaben zu den Mädchen wie 2 : 1. Dagegen sind auffallenderweise in der Ambulanz der Münchner Kinderklinik von 1908 bis 1915 141 Knaben und 137 Mädchen beobachtet worden. Woran dies liegt, ist nicht ganz klar. Man könnte ja daran denken, daß bei den Knaben die Tetanie besonders schwer verläuft und sie deshalb zahlreicher zur Aufnahme in die Klinik kommen als Mädchen. Dies stimmt aber nicht zu der Heidelberger Ambulanzbeobachtung.

Jedenfalls ist an dem Überwiegen der Knaben bei der Tetanie wohl nicht zu zweifeln; dies erscheint um so interessanter, als auch beim Ekzem dasselbe Verhältnis besteht (vgl. Moro-Kolb).

Von den verschiedenen äußeren ätiologischen Faktoren, die die Entstehung einer Tetanie begünstigen können, haben wir den Einfluß der Ernährungsstörungen schon oben besprochen und gesehen, wie verschieden die Ansichten hierüber sind. In einer gewissen Zahl von Fällen und bei einer bestimmten Art von Tetanie ist in einer Ernährungsstörung sicherlich ein wichtiger auslösender und begünstigender Faktor zu sehen.

Wie wir uns die Wirkung der Ernährungsstörung im einzelnen vorzustellen haben, wissen wir noch nicht sicher; aller Wahrscheinlichkeit nach haben wir ja in einem Bestandteil der Molke das schädigende Agens zu suchen. Indessen, über die feineren Zusammenhänge der Molkenwirkung mit den Vorgängen des intermediären Stoffwechsels und mit den Störungen der innersekretorischen Drüsen bestehen höchstens Mutmaßungen.

Ebensowenig können wir den näheren Zusammenhang der anderen Faktoren angeben, die mehr oder weniger häufig als auslösende Ursachen der Tetanie in Betracht kommen, wie langdauernde, erschöpfende Krankheiten, insbesondere der Atmungsorgane, chronischer Eiterungen usw. (Finkelstein u. a.). Allen diesen ist gemeinsam, daß sie die Gesamtenergie des Körpers herabsetzen. Eine besondere Erwähnung bedarf aber noch der auffällige Einfluß der Jahreszeiten*).

So sehr die Ansichten über die Genese der Tetanie auseinandergehen, darin sind sich fast alle Autoren einig, daß eigentümlicherweise die Hauptfrequenz der Tetanie im Februar bis März zu finden ist. Es gilt dies sowohl für die Tetanie der Kinder wie für die der Erwachsenen (Escherich, Feer, Loos, Ganghofner, ferner v. Frankl-Hochwart, v. Jacksch, Phleps, vgl. Literatur bei Thiemich)**).

---

*) Vergleiche auch die entsprechenden Ausführungen über den Einfluß der Jahreszeit auf das Facialisphänomen.

**) Was die von verschiedenen Autoren (vgl. Thiemich) festgestellte Tatsache anbetrifft, daß die höchste Frequenz der Rachitis etwas später sich zeigt, als die der Tetanie, so würde dieser Umstand nichts gegen den Zusammenhang dieser beiden Erkrankungen beweisen, da eine Tetanie die Eltern der Kranken sicherlich eher zum Arzt führen als eine Rachitis.

Es ist kein Zweifel daran, daß irgendeine Schädlichkeit, die den Winter hindurch wirkt, sich allmählich summiert, so daß es am Ende des Winters zu einer Frequenzsteigerung der Tetanie kommt. v. Frankl-Hochwart weist aber ausdrücklich darauf hin, daß bei Erwachsenen, bei denen die Tetanie besonders häufig chronisch ist, die Latenzsymptome das ganze Jahr hindurch bestehen, und es nur unter dem Einfluß der Winterschädlichkeit zu einem Übergang in manifeste Tetanie kommt. Es handelt sich also auch hier nur um eine auslösende und exacerbierende Schädlichkeit. Welcher Art dieselbe ist, ist uns unbekannt. Escherich hat den von Kassowitz geschaffenen Begriff der respiratorischen Noxe*) auch für die Winterschädlichkeit der Tetanie angenommen, und viele Autoren, wie Feer, Kassowitz selbst, v. Pirquet, Pineles, haben ihm beigestimmt.

Sicherlich spricht manches dafür, so auch die von Escherich, v. Frankl-Hochwart, Ganghofner, Loos beobachtete Erkrankung von nichtverwandten Wohnungsgenossen. Ferner fällt es ins Gewicht, daß die Tetanie der Erwachsenen besonders Heimarbeiter, die in schlechten hygienischen Verhältnissen leben, befällt (Schuhmacher, Schneider).

Indessen können die unhygienischen Verhältnisse (respiratorische Noxe) doch auch wieder nicht der einzige Grund für den Einfluß der Jahreszeit sein. Schon Escherich hat selbst darauf hingewiesen, daß er Tetanie bei Kindern, die in den besten hygienischen Verhältnissen lebten und viel in die frische Luft kamen, beobachtet hat; Fischl und Thiemich sprechen sich gerade deshalb gegen eine Überwertung der respiratorischen Noxe aus.

Sicherlich spielen klimatische und meteorologische Einflüsse eine nicht ganz unbedeutende Rolle. Die Tetanie ist an verschiedenen Orten verschieden häufig, Sichere Angaben hierüber sind schwer zu machen, da natürlich, wie bei jeder solchen Erkrankung, mit der genauen Kenntnis derselben die Zahl der Fälle steigt. Indessen kann ich selbst auf Grund eigener Beobachtungen sagen, daß die Tetanie in Heidelberg mit dem weichen Klima der Rheinebene bedeutend häufiger als in Dresden und auch in München ist.

Auch müssen neben den allgemeinen klimatischen Verhältnissen noch andere meteorologische Einflüsse von Bedeutung sein, um das Auftreten manifester Symptome zu begünstigen. Dafür spricht die bekannte Tatsache, daß die Tetanie häufig „epidemieartig" auftritt und tatsächlich früher als Epidemie aufgefaßt worden ist. Phleps führt als solche Tetaniejahre die Jahre 1883, 1886, 1887, 1896 an. Ich selbst konnte in Heidelberg für den Frühling 1908 42 Fälle, für den Frühling 1909 15 Fälle bei etwa gleichbleibender Gesamtzahl der Ambulanzbesucher feststellen.

Dieser Häufung der Tetanie in einzelnen Jahren entspricht auch ihr schubweises Auftreten während einer Tetanieperiode selbst. Mir

*) Einfluß langdauernden Aufenthalts in schlechten hygienischen Verhältnissen, ohne ins Freie zu kommen, Arme-Leute-Luft usw.

war seinerzeit in Heidelberg aufgefallen, daß man, wenn erst ein Tetaniefall in die Ambulanz kam, mit Bestimmtheit darauf rechnen konnte, in den nächsten Tagen noch mehrere andere zu sehen. Angeregt durch Herrn Professor Moro*), der seinerzeit in München ähnliches beobachtet hatte, ging ich dieser Erscheinung statistisch nach und fand im allgemeinen meinen Eindruck bestätigt. Wenn es auch nicht immer in allen Jahren infolge der relativ doch geringen Gesamtzahl der Fälle deutlich war, so trat doch in manchen Jahren, vor allen in den Tetaniejahren, das schubweise Auftreten der Tetanie recht deutlich hervor. Welche Einflüsse hierfür maßgebend sind, kann ich nicht sagen. Soltmann hat einmal darauf hingewiesen, daß er in Breslau nach einer Überschwemmung plötzlich ein gehäuftes Auftreten von Tetanie beobachtet hat.

Auslösung der manifesten Tetanie. Ernährungsstörungen, chronische, konsumierende Krankheiten, winterliche, klimatische, meteorologische Einflüsse sind als ätiologische Faktoren in dem oben ausgeführten Sinne für die Entwicklung einer Tetanie von Bedeutung.

An diese kann man die Momente anreihen, die mehr eine latente Tetanie in eine manifeste überführen. Wenn auch diese beiden Gruppen ihrer Bedeutung nach in einem gewissen Gegensatz zueinander stehen, so ist doch eine scharfe Trennung nicht immer möglich. Solche Einwirkungen, die eine manifeste Tetanie auslösen können, sind u. a. akute Infektionskrankheiten, akute Verdauungsstörungen, Tuberkulininjektionen (Chvostek u. a.), Ergotininjektionen (Rudinger), Traumen (Mann, v. Frankl-Hochwart, Peritz), äußere Reize aller Art (Heubner)**).

Thiemich hat ferner die Anschauung ausgesprochen, daß der laryngospastische und wohl auch der eklamptische Anfall durch eine Störung der Atmung mit relativer Kohlensäureanhäufung im Gehirn ausgelöst werden kann, wie eine solche beim Schreien und Weinen leicht zustande kommt. Vor allem käme dies auch für die Entstehung des eklamptischen Anfalls im Anschluß an die Kohlensäureintoxikation, die durch den Stimmritzenkrampf selbst bedingt wird, in Betracht, so daß hier ein circulus vitiosus vorliegen würde. Auch Gött und Potpetschnigg äußern sich ähnlich, ersterer weist auch auf die Keuchhustenkrämpfe hin. Escherich spricht sich zwar nicht völlig ablehnend aus, weist aber — und wohl mit Recht — darauf hin, wie selten doch solche asphyktischen Konvulsionen bei der Larynxdiphtherie mit ihrer hochgradigen Cyanose sind.

Damit ist wohl alles gesagt, was über die inneren und äußeren auslösenden ätiologischen Ursachen der Tetanie zu erwähnen wäre. Nochmals sei betont, daß wir über den inneren Zusammenhang zwischen diesen und der pathogenetischen pluriglandulären Störung wenig oder nichts Sicheres wissen.

---

*) Herr Professor Moro war so liebenswürdig, mir die Verwendung des Materials, das ich seinerzeit als sein Assistent gesammelt habe, zu gestatten, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

**) Thiemich lehnt letzteres ab.

Prognose.

Ein Teil der Tetaniker geht im Anfall oder auch sonst im Anschluß an die Tetanie zugrunde. Wie groß die Zahl derselben ist, wechselt wohl nach Ort und Zeit. Potpetschnigg fand, daß bei einer Gesamtzahl von 109 wegen Tetanie bzw. Eklampsie aufgenommenen Kinder im Spital 25 Proz. verstorben waren, darunter 10 im Anfall. Escherichs Statistik ergab eine Mortalität von 26 Proz., darunter waren 8 im Anfall gestorben. Er hebt aber hervor, daß es sich hierbei um das Material der Klinik, also um Schwerkranke handelt, während die Prognose für die Privatpraxis und Ambulanz sich günstiger stellt. Diese Tatsachen sind so bekannt, daß eine weitere Erörterung als überflüssig erscheint.

Ist demnach an sich schon die Prognose für die akute Erkrankung nur mit Vorsicht zu stellen, so wird dieselbe dadurch noch mehr getrübt, daß auch nach Ablauf des akuten Stadiums das Schicksal vieler Tetaniker ein trauriges ist. Abgesehen von den später zu besprechenden Fällen, wo die eklamptisch-tetanischen Erscheinungen überhaupt nicht verschwinden oder nach Jahren wiederkehren, sind die Tetaniker anscheinend sehr häufig von intellektueller und psychischer Minderwertigkeit bzw. Abartung bedroht*). Wir verdanken diese Erkenntnis vor allem Thiemich-Birk und Potpetschnigg.

Für die Tetanie der Erwachsenen hatte schon v. Frankl-Hochwart hervorgehoben, „daß sich nur wenige Leute von der uns beschäftigenden Krankheit ganz erholen: chronische Tetanie, tetanoide Zustände, ein gewisses Siechtum, eine Art von Lebensschwäche knüpft sich zumeist an die einmal erworbene Affektion".

Dagegen galt die Prognose der Eklampsie — eine exakte Scheidung zwischen Tetanie und nicht tetanoiden Krämpfen wurde früher nicht vorgenommen — früher als günstig (Finckh, Monod, Walton, Carter, Oppenheimer u. a., zitiert nach Thiemich-Birk).

Erst Thiemich-Birk und Potpetschnigg zeigten auf Grund genauer katanamnestischer Forschungen, daß nur eine kleine Anzahl aller Tetaniker (Spasmophilen) sich zu vollkommen gesunden Menschen entwickelt. Wenn ihre Untersuchung sich freilich auch nur auf das Material der Klinik stützt, das durch die Schwere der Erkrankung und durch die sozialen Schichten, aus denen es stammt, besonders ungünstige Verhältnisse darbietet (Potpetschnigg selbst, Escherich und Hochsinger), so sind ihre Befunde doch so wichtig, daß eine ausführliche Besprechung notwendig erscheint.

Thiemich-Birk fanden, daß von 155 Hilfsschulkindern 36, d. h. 23 Proz., in ihrer Jugend an Krämpfen gelitten hatten, und zwar

8 an Krämpfen und Laryngospasmus,
19 an Krämpfen ohne Laryngospasmus,
9 nur an Laryngospasmus.

*) Ältere Literatur findet sich bei Thiemich-Birk, Birk u. Potpetschnigg.

Durchschnittlich waren 40—45 Proz. der früheren „Eklamptiker" geistig schwach begabt. Sowohl unter den Schwachbegabten wie unter den anderen Kindern, die früher an Tetanie gelitten hatten, fand sich eine große Anzahl „Nervöser" mit Pavor nocturnus, Schreckhaftigkeit, Wegbleiben, Wutkrämpfen, Zornausbrüchen, tikartigem Blepharospamus, Enuresis nocturna, Schulkopfschmerzen, Pseudologia phantastica, Fieberkrämpfen, Stottern u. a. m.

Nur höchstens ein Drittel des Gesamtmaterials war frei von jeder Schädigung. Laryngospastiker und Eklamptiker zeigten in der Beteiligung an den Folgezuständen keinen Unterschied*). Die Schwere der akuten Erkrankung und die Dauer der Anfälle hat auf das spätere Schicksal keinen Einfluß. Die körperliche Entwicklung fanden Thiemich-Birk im ganzen gut.

Zu ganz ähnlichen Resultaten, wie die beiden genannten Autoren am Breslauer Material, kam Potpetschnigg am Material der Grazer und der Münchner Kinderklinik. Auch er fand Schwachsinn oder Psychopathie häufig bei den früheren Tetanikern. Seine Untersuchungen stützen sich auf 109 Fälle der Grazer und 8 Fälle der Münchner Klinik. Von diesen 109 Kindern waren während der ersten Aufnahme im Spital 25 gestorben; von den 84 Entlassenen konnte über 48 nichts mehr in Erfahrung gebracht werden, 19 waren weiterhin gestorben, 17 konnten eruiert und 16 im ganzen nachuntersucht werden. Einschließlich der 8 Münchner Fälle hat Potpetschnigg 24 Kinder nachuntersucht, davon waren nur 5 nach seiner Ansicht vollkommen gesund. Alle übrigen 19 Kinder, d. h. 79 Proz., wiesen Schädigungen auf, die teils in Form körperlicher Fehler von vornherein auffielen, teils als Defekte des Nervensystems oder der Psyche anamnestisch erhoben und durch die Untersuchung, besonders mittels des galvanischen Stromes aufgedeckt wurden.

Dieselben ungünstigen Ergebnisse hatten Feststellungen H. Vogts. Er fand in einer Hilfsschule, daß von 116 Schülern 33, d. h. 28,5 Proz., an Eklampsie gelitten hatten, unter diesen war kein Epileptiker. Diese letzte Tatsache spricht dafür, daß man hier wenigstens im allgemeinen Eklampsie mit Tetanie identifizieren kann. H. Vogt berichtet weiter, daß von 140 Idioten ohne epileptische Erscheinungen und ohne cerebrale Lokalprozesse der Langenhagener Anstalt 37,1 Proz. eklamptisch gewesen waren. Ähnliches fand Kleefisch**), Arzt der Idiotenanstalt Franz-Sales-Haus in Huthop bei Essen. Von 500 idiotischen, nicht epileptischen Zöglingen hatten 196, d. h. 39,2 Proz., in der Jugend an Krämpfen gelitten, und Rizor stellte fest, daß 27 Proz. der Fürsorgezöglinge der Provinz Westfalen in ihrer Vorgeschichte Krämpfe im Kindesalter aufweisen. Aber auch Hochsinger, der gegen das Material von Thiemich-Birk und Potpetschnigg einwendet, daß dasselbe unter Pauperismus gelitten habe und als Klinikmaterial ein besonders schweres

*) Sowohl Thiemich wie Birk haben sich noch wiederholt mit demselben Thema beschäftigt. Birk hat die Untersuchungen, die zunächst nur Kinder bis zum 7. Lebensjahr umfaßten, später bis auf das 12. Lebensjahr ausgedehnt.

**) Nach H. Vogt.

gewesen sei, fand, daß von 9 Kindern seiner guten Privatpraxis, die an Eklampsie gelitten hatten, nur 2 später völlig normal und frei von mechanischer Übererregbarkeit waren. Die anderen waren Neuropathen (Migräne, Launenhaftigkeit, geistig übererregbar). Intellektuell geschädigt scheint keins derselben gewesen zu sein.

Escherich kommt zu einem günstigeren Resultat. In den wenigen von ihm längere Zeit beobachteten Fällen konnte er einen Defekt an der Intelligenz oder an der Psyche nicht feststellen.

So erscheint die Prognose der Tetaniker zunächst nach den meisten Untersuchungen in recht trübem Licht. Gegen die Wucht der Tatsache scheint kein Einwand möglich, und doch sträubt sich das Empfinden dagegen, daß jedes zweite Krampfkind unrettbar ein intellektuell oder psychisch geschädigter Mensch werden soll, sofern er überhaupt nur am Leben bleibt. Die Lösung ist wohl in zweierlei Hinsicht zu suchen. Einmal ist, worauf schon oben hingewiesen worden ist, das Material, worauf sich die Befunde stützen, ein einseitiges und ausgesucht schweres, ebenso, wie sicher nicht 25 Proz. aller Tetaniker während der akuten Erkrankung sterben, wenn man neben der Klinik auch Privatpraxis und Ambulanz berücksichtigt, ebenso werden sicherlich schon aus demselben Grunde nicht weit über 50 Proz. aller Tetaniker im späteren Leben geschädigt sein*). Es ist weiterhin auch nicht auszuschließen, daß bei Individuen, die gleichzeitig für andere degenerative Erkrankungen, z. B. Neuropathie disponiert sind, die Tetanie besonders schwer verläuft (Escherich), so daß gerade diese in der Klinik aufgenommen werden.

Diese Auffassung hat auch zu der von Thiemich-Birk geäußerten Ansicht Beziehung, daß Tetanie und Psychopathie in keinem kausalen Zusammenhang stehen, sondern beide auf einer Keimschädigung des Gehirns meist hereditären Ursprungs zurückzuführen sind. Sie weisen unter anderm zur Begründung dieser Ansicht darauf hin, daß die Schwere der ursprünglichen Erkrankung und die Zahl der Anfälle in durchaus keinem Verhältnis zum Folgezustand stehen.

Escherich hält es freilich auch durchaus für möglich, daß die „tetanoide Intoxikation“ das heranwachsende Gehirn besonders schädigt. Ich glaube indessen, daß wir hierin bis zu einem gewissen Grade Thiemich-Birk folgen müssen.

Meiner ganzen wiederholt geäußerten Auffassung nach möchte ich in der psychopathischen oder intellektuellen Minderwertigkeit gleich Thiemich-Birk keine Folge der Tetanie sehen. Wenn diese Autoren freilich sagen: „Und damit ergibt sich die Möglichkeit, die Eklampsie sowohl wie die späteren Schädigungen auf einen einzigen Ausgangspunkt zurückzuführen, nämlich auf ein durch hereditäre Faktoren sicher im Keim geschädigtes Gehirn“, so erscheint mir diese Auffassung doch zu weitgehend. Ich sehe in diesem häufigen Zusammentreffen von Tetanie und Psychopathie wiederum dasselbe, was ich in dem häufigen

---

*) Escherich erhebt auch noch gegen die Art der Untersuchung Bedenken (fehlen von Vergleichsmaterial aus denselben sozialen Schichten).

Zusammentreffen von Tetanie und z. B. Status thymico-lymphaticus sehe: nämlich die Koinzidenz zweier abwegiger Körperbeschaffenheiten, wie dies ja so häufig vorkommt.

Epilepsie. Wir haben es bisher vermieden, die Frage nach dem Übergang der Tetanie in die Epilepsie zu berühren, da dieselbe einer besonderen Besprechung bedarf. Während die älteren Autoren, die wenig Wert auf eine Klassifizierung und Unterscheidung der verschiedenen Formen der Kinderkrämpfe legten, im ganzen einen Übergang der Eklampsie in Epilepsie nicht bezweifelten, ist gerade die gegenteilige Ansicht bezüglich der Tetanie seit den genauen Untersuchungen von Thiemich-Birk, Birk und Potpetschnigg, besonders bei den Kinderärzten, die herrschende.

Andererseits haben wir gelernt, in einem Teil der nicht tetanischen kindlichen Eklampsien nichts anderes als die ersten Anzeichen einer „genuinen Epilepsie" zu sehen (Heubner, Birk, Potpetschnigg, I. Vogt u. a.). Birk führt folgende differential-diagnostische Punkte zwischen tetanischer und epileptischer Eklampsie an, die meiner Ansicht nach aber nur einen bedingten Wert haben.

Die epileptischen Krampfanfälle treten nach ihm 1) viel seltener auf (z. B. alle 4 Wochen 1 Anfall), machen 2) keinen Unterschied zwischen Brust- und Flaschenkindern, sind 3) unabhängig von der Jahreszeit; die Kinder sind 4) nie elektrisch übererregbar; versagt 5) die übliche antitetanische Therapie, insbesondere die Frauenmilch.

Es kann heutzutage selbstverständlich kein Zweifel mehr daran bestehen, daß Tetanie und Epilepsie an sich nicht dasselbe sind, wie es von einzelnen älteren Autoren (vgl. Thiemich-Birk) und neuerdings noch von Aschaffenburg (mit gewissen Einschränkungen) angenommen wird. Aber die Vertreter der streng-dualistischen Richtung (Thiemich-Birk, Gött, Feer, Vogt, Wickmann) lehnen auch jeden Zusammenhang von Tetanie und Epilepsie für das spätere Lebensalter ab, sei es nun, daß eine Epilepsie sich aus einer Tetanie entwickelt, sei es, daß die Tetanie als auslösende Ursache für die Epilepsie in Betracht kommt, sei es schließlich, daß nur eine häufige Kombination von Tetanie mit Epilepsie an einen, wie auch immer gearteten Zusammenhang denken läßt.

Die Vertreter dieser ablehnenden Anschauung haben gute Gründe für sich. So fanden sowohl Thiemich-Birk wie Potpetschnigg bei ihren schon erwähnten Untersuchungen niemals einen Epileptiker in der Aszendenz der untersuchten Kinder, was bei der Erblichkeit der Epilepsie sicherlich sehr auffällig ist. Nach Thiemich-Birk treffen ferner auf 10000 Erwachsene etwa 12 Epileptiker, auf 10000 Kinder aber 100 Eklamptiker. Sie betonen aber vor allem, daß sie bei keinem der von ihnen untersuchten Kindern bis zum 12. Lebensjahre (Birk) einen wirklichen Übergang von Tetanie in Epilepsie gesehen haben.

Aber sowohl Thiemich-Birk wie die anderen Anhänger dieser Ansicht geben zu, daß bei tetanischen Kindern sich die eklamptischen Anfälle in regelmäßigen Abständen dauernd wiederholen oder nach einer Pause, etwa vom 5.—8. Lebensjahre an, wieder neu einsetzen können.

Diese eklamptischen Anfälle sind nur durch das Vorhandensein einer tetanoiden Übererregbarkeit (vor allem durch die elektrische Übererregbarkeit) von der Epilepsie zu unterscheiden. Thiemich hat für diese Zustände den Namen Späteklampsie vorgeschlagen.

In ähnlicher Weise kommt Potpetschnigg auf Grund seiner Untersuchungen zu der Aufstellung des Begriffes der Spätspasmophilie oder tetanoiden Epilepsie. Bei 2 der von ihm nachuntersuchten Kinder hatten die eklamptischen Anfälle angedauert und ließen sich nur durch latente tetanische Symptome von der echten Epilepsie unterscheiden.

Mir scheint aber Potpetschnigg doch schon an eine, nur durch besondere Symptome gesonderte Form der Epilepsie zu denken. Dafür spricht auch der Umstand, daß er von Anhängern des Zusammenhanges von Tetanie und Epilepsie, wie z. B. von Redlich und von Bauer, für ihre Anschauungen in Anspruch genommen wurden.

Redlich und Bauer sind aber durchaus nicht die einzigen, die an einen solchen Zusammenhang von Tetanie und Epilepsie für bestimmte Fälle festhalten.

Ehe wir aber die verschiedenen Theorien und Möglichkeiten eines solchen Zusammenhanges erörtern, ist es geboten, das vorliegende Material statistisch daraufhin zu sichten, ob überhaupt ein gemeinsames Vorkommen von Tetanie und Epilepsie häufig beobachtet worden ist. Das vorliegende Material ist überraschend groß. Ich sehe dabei zunächst ganz von jeder theoretischen Erwägung ab und beschränke mich nur darauf, solche Fälle anzuführen, bei denen Tetanie und Epilepsie gemeinsam beobachtet worden sind, sei es, daß die Epilepsie der Tetanie oder die Tetanie der Epilepsie folgte.

Von Kinderärzten, die Fälle, die meiner Ansicht nach hierher gehören, beschrieben haben, führe ich Heubner, Hochsinger, Fischl, Freudenberg-Klocmann, Luttwig an. Dabei muß ich freilich vorweg betonen, daß ich Birks Standpunkt, die elektrische Übererregbarkeit als einziges differential-diagnostisches Kriterium anzusehen, nicht teilen kann, wie dies wohl auf Grund meiner bisher geäußerten Ansichten durchaus verständlich ist.

Über die bekannten Heubnerschen Fälle kann man vielleicht verschiedener Meinung sein. Heubner selbst erklärte sie von Anfang an für echte Epilepsie. Indessen spricht der in verschiedenen Fällen beobachtete Laryngospasmus doch jedenfalls dafür, daß bei dieser Epilepsie ein Hypoparathyreoidismus (J. Bauer) bestand.

Fischls Fall, auf den schon früher hingewiesen worden ist, möchte ich ausführlich referieren. Fischl selbst möchte ihn unter die tetanoiden Zustände einreihen: Knabe, von nervösen Eltern stammend. Mit einem Jahr im Anschluß an Dyspepsie schwerste Eklampsie; im Anschluß an diese eine Woche lang linksseitige Facialisparese. Seitdem lebhaftes Facialisphänomen. Im 5. Lebensjahr ergab die elektrische Untersuchung am N. peronaeus: KOeZ = 1,5 MA. Schmelzdefekte an den Zähnen, besonders an den Schneidezähnen. Psychisch frühreif, von größter Leb-

haftigkeit. Etwa seit dem 3. Lebensjahre Zustände von kurzem Wegbleiben, die Fischl als petit mal bezeichnet; als Aura ging eine unangenehme Geruchsempfindung voraus. Diese Anfälle häuften sich im Winter und im Frühjahr. Seit dem 8. Lebensjahr Anfälle von der Art der Jacksonschen Epilepsie mit klonisch-tonischen Zuckungen und Bewußtseinsverlust. Die Anfälle wurden durch Darmstörungen ausgelöst. Dabei konnte Fischl, der den Knaben seit Jugend beobachtete, noch mit 10 Jahren ein positives Facialisphänomen, positives Erbsches und Trousseausches Phänomen feststellen.

Hochsinger berichtet über ein Kind, das im Säuglingsalter schwerste Laryngospasmen hatte und vom 6. Lebensjahr sicher an „schwersten epileptischen Paroxysmen" litt*).

Ob man 2 weitere von ihm beobachtete Fälle von Epilepsie mit positivem Facialisphänomen, die als Säuglinge schon Krämpfe hatten, dazu rechnen will, hängt von der Auffassung der Bedeutung des Facialisphänomens ab, und muß daher der Beurteilung des einzelnen überlassen bleiben.

Freudenberg-Kloomann erwähnen eine Kombination von Tetanie mit einer „durch das Auftreten von Salaamkrämpfen zweifellos festgestellten Epilepsie".

Schließlich sei noch der von Luttwig beschriebene und wiederholt erwähnte Fall genannt. Es handelte sich um einen ausgesprochenen Fall von Tetanie mit Karpopedalspasmen, elektrischer und mechanischer Übererregbarkeit, bei dem außerdem epileptiforme Anfälle mit Zungenbiß und Narben von solchen beobachtet wurden**).

*) Erwähnt in der Hochsingerschen Arbeit über: Facialisphänomen und jugendl. Neuropathie.

**) Ich hatte in der letzten Zeit Gelegenheit, einen hierher gehörigen Fall zu beobachten, der in Kürze wiedergegeben werden soll. Es handelt sich um einen fünfjährigen Knaben, der wegen gehäufter Krampfanfälle, die sich im Anschluß an eine Grippe entwickelt hatten, zur Aufnahme kam. Im Alter von 9 Monaten hatten eklamptisch-laryngospastische Anfälle bestanden, die sich nach den nicht ganz sicheren Angaben der Mutter bis zum zweiten Lebensjahr (aber jedenfalls selten) wiederholt haben sollen. Angeblich seit dem erneuten Auftreten der Krämpfe auffallende Verdummung. Zungenbiß und unfreiwilliger Harnabgang nie beobachtet; dagegen hatte sich der Knabe im Anfall wiederholt verletzt. Reste einer Verletzung bei der Aufnahme noch vorhanden. Aura feststellbar. Anfälle zuerst in kurzen Intervallen in der Klinik beobachtet. Es bestand völlige Bewußtlosigkeit mit sehr träger Pupillenreaktion. Nach einem wilden Aufbäumen des ganzen Körpers traten vorwiegend klonische Zuckungen auf, die sich fast stets auf die rechte Seite beschränkten, öfters folgte danach tonische Starre der befallenen Extremität (z. B. Spreizstellung der rechten Hand). Dauer der Anfälle von 20 Sekunden bis mehrere Minuten. Nach dem Anfall leicht benommen, schlief danach. Das Gesamtbild (Halbseitenbeteiligung, Verletzungen, Aura) ließ zunächst nur an Epilepsie, eventuell Rindenepilepsie denken.

Aber Facialis- und Peronaeusphänomen war dauernd positiv, die elektrische Erregbarkeit war im Anfang gesteigert. (AnOeZ = 3,5; KOeZ = 4,5.) Große Kalkgaben (bis 15 g Calc. chlorat. crystallis.) hatten vollen und dauernden Erfolg. Alles dieses spricht dafür, daß es sich um eine Spättetanie handelt,

Weit zahlreicher sind die Beobachtungen einer Kombination von Tetanie und Epilepsie bei Erwachsenen, so daß v. Frankl-Hochwart sagt: „Die bei den Tetaniekranken bisweilen beobachteten epileptischen Anfälle werden wohl mit Recht nicht als bloße Komplikation aufgefaßt, sondern unter Umständen zum Symptomenbilde direkt gerechnet.“

Redlich berichtet in seiner Arbeit: Tetanie und Epilepsie, über 11 eigene und 61 aus der Literatur zusammengestellte Fälle; er unterscheidet verschiedene Gruppen (Auftreten von Tetanie und Epilepsie gleichzeitig, ferner Auftreten von Tetanie mit nachfolgender Epilepsie und umgekehrt; z. B. Auftreten von Graviditätstetanie bei einer epileptischen Frau usw.), und belegt alle Gruppen durch einwandfreie Beobachtungen. So berichtet er z. B. über einen 19 jährigen Mann, der als Kind Laryngospasmus gehabt hat. Zur Zeit, wie Redlich ihn beobachtete, bestanden typische epileptische Anfälle mit Zungenbiß, gleichzeitig traten aber auch echte Karpopedalspasmen auf. Das Facialisphänomen war in allen 3 Ästen positiv, desgleichen fand sich ein Trousseausches und Schlesingersches Phänomen. Ähnliche Beobachtungen haben Luger (Literatur), Graetz (beide Autoren mit elektrischen Untersuchungsbefunden), Saiz, Freund, H. Curschmann, Falta-Kahn (Fall 9, 11, 17) und andere veröffentlicht.

Hervorgehoben sei, daß auch bei parathyreopriven Tieren epileptiforme Anfälle beobachtet worden sind (vgl. Biedl und Bauer).

Für den Zusammenhang von Tetanie und Epilepsie sprechen sich ganz allgemein, um nur einige zu erwähnen, Bauer, Biedl, Cruchet, Curschmann, Falta-Kahn, v. Frankl-Hochwart, Hartmann-di Gaspero, Hochsinger, Pineles, Redlich, Rudinger u. a. aus. Es ist aber zu betonen, daß diese Autoren über die Art des Zusammenhangs durchaus nicht einer Meinung sind, wenn sie die Tatsache desselben auch anerkennen.

Auch Escherich, der sich über die Kombination Tetanie-Epilepsie sehr vorsichtig ausdrückt, sagt doch am Schlusse des betreffenden Kapitels: „Es ist allerdings nicht ausgeschlossen, daß die Epilepsie ähnlich wie andere nervöse Erkrankungen, die Tetanie bei einem dazu disponierten Individuum auslöst, oder daß bei einem an chronischer Tetanie leidenden Individuum sich im Laufe, vielleicht auch im Gefolge der Tetanie echte epileptische Anfälle einstellen. Man hat es dann aber eben mit einer Kombination beider Zustände, nicht mit dem Übergehen des einen in den anderen zu tun.“ Schließlich sei auch auf die Häufigkeit des Facialisphänomens bei Epilepsie hingewiesen (Chvostek,

---

die sich aber nur durch das Vorhandensein der Latenzsymptome von einer Epilepsie unterscheidet (tetanoide Epilepsie, siehe unten).

Das Kind steht geistig, besonders in Hinblick auf seine Sprachentwicklung auf der Stufe eines Zweijährigen. Nach der schon erwähnten Angabe der Mutter soll sich diese Verdummung erst in den letzten Wochen entwickelt haben, indessen ist der Gesamteindruck doch dahingehend, daß diese Imbezillität schon längere Zeit besteht, sich allerdings unter dem Einfluß der gehäuften Krampfanfälle gesteigert hat. Der Befund ist erwähnenswert, ohne daß ihm ein differentialdiagnostischer Wert für die Trennung von Tetanie und Epilepsie zukommt.

Curschmann, v. Frankl-Hochwart, Redlich, Stern, Schultze u. a.), eine Tatsache, die, wie erwähnt, je nach der Stellungnahme des einzelnen verschieden bewertet wird.

Wenn wir ganz objektiv das vorliegende Material betrachten, so scheint mir trotz der gewichtigen Einwände, die Thiemich-Birk und ihre Anhänger geltend machen können, doch ein Zusammenhang zwischen Tetanie und Epilepsie zu bestehen. Allerdings muß man ohne weiteres zugestehen, daß es sich nicht um eine so gewöhnliche Kombination wie etwa Tetanie und Rachitis handelt. Welcher Art aber die Bedingungen sind, die für ein gemeinsames Vorkommen von Tetanie und Epilepsie erforderlich sind, darüber herrschen recht verschiedene Ansichten (Bauer, Binswanger, Curschmann, Escherich, Freund, v. Frankl-Hochwart, Hartmann-di Gaspero, Pineles, Redlich usw.).

Die Epilepsie kann als Folge der Tetanie aufgefaßt werden, das gemeinschaftliche Vorkommen beider kann eine Kombination sein, die auf ein und dieselbe Grundursache zurückgeht, Tetanie und Epilepsie können sich gegenseitig auslösen. Für alle diese Anschauungen finden sich Vertreter. So sagt z. B. Redlich: „Von den Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion bestehen Beziehungen des Morbus Basedowii und der Tetanie zur Epilepsie; speziell bei der Tetanie sind epileptische Anfälle nicht selten, beide Erkrankungen können sich in mehrfacher Weise kombinieren, wobei ein gewisser pathogenetischer Zusammenhang vorauszusetzen ist."

Die Stellungnahme zu dieser ganzen Frage hängt meines Erachtens von dem Standpunkt ab, den man überhaupt zur Epilepsie-Frage einnimmt. Auf der 6. Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte 1912 in Hamburg war die Stellung der Epilepsie ein Referatthema, dessen Hauptreferenten Redlich und Binswanger waren. Ferner haben neuerdings Hartmann-di Gaspero sowie Bauer zu dieser Frage Stellung genommen.

Wenn wir den Ausführungen Bauers, der das Resümee aus den divergierenden modernen Anschauungen zieht, folgen, so kommen wir zu der Auffassung, daß die Epilepsie „keine Krankheit im wahren Sinne des Wortes, sondern eine Konstitutionsanomalie eigner Art darstellt". Und zwar liegt eine individuelle Disposition, die epileptische Reaktionsfähigkeit des Gehirnes vor (Redlich). Diese kann konstitutionell und konditionell bedingt sein. Das erstere würde der genuinen, originären Epilepsie entsprechen, die zu ihrer Auslösung keine oder nur geringe Ursachen bedarf. Bauer sagt darüber: „Je geringfügiger nun die zur Auslösung notwendige exogene Quote, desto mehr nähert man sich der konstitutionellen Epilepsie Binswangers, der endogenen, originären Epilepsie Steiners, desto mehr gelangt man wieder zu der alten, genuinen Epilepsie, die ja auch Oppenheim nicht ganz aufgeben möchte". Auf der anderen Seite kann die epileptische Reaktionsfähigkeit durch äußere Momente hervorgerufen oder gesteigert werden.

Man kann hier eine berechtigte Parallele zur kindlichen Tetanie

ziehen. Auch bei dieser gibt es auf der einen Seite Brustkinder, die trotz bester hygienischer Verhältnisse infolge ihrer Konstitution an Tetanie erkranken, auf der anderen Seite bedarf es bei anderen Kindern lange Zeit hindurch der Einwirkung aller möglicher äußerer Schädigungen, um eine pluriglanduläre Hypofunktion und damit Tetanie zu erzeugen (konditionell bedingte Tetanie).

Wie bei der Tetanie, so gibt es auch bei der Epilepsie zahlreiche auslösende ätiologische Momente, die zu dem epileptischen Symptomenkomplex, der auf einer abwegigen Reaktionsfähigkeit des Gehirns beruht, führen können. Die epileptische Reaktionsfähigkeit des Gehirns kann unter anderem auch von konstitutionellen oder konditionellen abnormalen Funktionen der endokrinen Drüsen bedingt sein (Bauer, Curschmann, Redlich).

Auch hier scheinen die Epithelkörperchen beteiligt zu sein, wie das sicher beobachtete gleichzeitige Auftreten von Epilepsie und Tetanie nach Kropfoperation beim Menschen und nach Parathyreoidektomie beim Tiere beweist*).

Damit ist die Brücke zwischen Tetanie und Epilepsie meines Erachtens geschlagen. Wir müssen annehmen, daß bei vorliegender Krankheitsbereitschaft sowohl die Tetanie eine Epilepsie, wie umgekehrt die Epilepsie eine Tetanie auslösen kann, und endlich können dieselben äußeren Momente bei bestehenden Krankheitsbereitschaften gleichzeitig Tetanie und Epilepsie zum Ausbruch bringen**).

Ob, wie H. Curschmann annimmt, schon eine Disposition solcher Individuen zur Epilepsie vorhanden sein muß, oder ob die „hypoparathyreoidotische Konstitution“ an sich zusammen mit anderen Momenten zu dem epileptischen Symptomenkomplex führen kann (Bauer), das sind Fragen, die zu weit in das Gebiet der Theorie führen, um hier mehr als gestreift zu werden.

Wir können in logischer Fortentwickelung früherer Gedankengänge für die tetanische pluriglanduläre Störung und für die epileptische Reaktionsfähigkeit des Gehirns annehmen, daß zwei Sonderbereitschaften vorliegen, die relativ häufig bei demselben Individuum zusammentreffen***).

Die hier entwickelte Anschauung entspricht im gewissen Sinne der von Potpetschnigg, der schon von einer tetanoiden Epilepsie gesprochen hat. Ich finde diesen Ausdruck durchaus entsprechend und besser als Thiemichs Späteklampsie. Es gibt ja in der Tat eine tetanoide Epilepsie, d. h. eine durch die Tetanie ausgelöste Epilepsie, bei

*) Bauer weist darauf hin, daß auch noch andere Sekretionsstörungen (z. B. „die hypogenitale Konstitution“) Beziehungen zur Epilepsie haben.

**) Ich möchte ausdrücklich betonen, daß es mir fern liegt, für diese Anschauung irgendwelche Prioritätsansprüche geltend zu machen. Sie baut sich vielmehr auf die Ausführungen der erwähnten Autoren, wie Bauer, Curschmann, Hartmann-di Gaspero, Redlich u. a. auf.

***) Die Häufigkeit des Zusammentreffens ist aber hier nicht so groß, wie etwa beim Status thymico-lymphaticus, Neuropathie und Tetanie, um von der Rachitis gar nicht zu reden. Prinzipiell ist es aber dasselbe.

der sich auch noch tetanische Symptome finden*). Ihre Prognose mag wohl günstiger sein, als die der genuinen Epilepsie (Thiemich für Spätekiampsie, H. Curschmann auf Grund therapeutischer Erfolge). Wenn es gelingt, die die epileptische Reaktionsfähigkeit steigernde oder aber die epileptischen Symptome auslösende Ursache — hier die Tetanie — zu beseitigen, so können natürlich die epileptischen Symptome zeitweise oder für immer verschwinden; nach dem Satze: cessante causa cessat morbus.

Therapie.

Es bleibt noch die Besprechung der Therapie. Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, nunmehr lehrbuchartig die therapeutischen Maßnahmen, die bei der Tetanie in jedem einzelnen Fall in Betracht kommen, darzustellen**). Hier soll vielmehr nur der Versuch gemacht werden, das, was neu ist, und das, was einer Wandlung unterworfen ist oder war, darzustellen und dazu kritisch Stellung zu nehmen.

Prophylaxe. Allgemeine Einigkeit herrscht darüber, daß die beste Prophylaxe — wie Ibrahim es ausdrückt — Frauenmilch, Sonne, Licht und Luft ist; ist künstliche Ernährung nicht zu vermeiden, so soll dieselbe möglichst knapp sein (Escherich, Feer, Finkelstein, Ibrahim).

Ernährung. In der diätetischen Therapie wird wohl der günstige Einfluß der natürlichen Ernährung im allgemeinen nicht angezweifelt (Berend, Finkelstein, Zybell u. a.). Da andererseits aber auch Brustkinder an Tetanie erkranken, müssen wir mit Zybell wohl annehmen, daß die Frauenmilch keine Heilnahrung im strengen Sinne des Wortes ist, vielmehr nur auch bei der Tetanie ihre allgemeine Wunderkraft entfaltet.

Sobald wir aber das Gebiet der künstlichen Ernährung betreten, so treffen wir sofort auf den Streit der Meinungen, der durch die Zybellschen Untersuchungen entfacht worden ist. Wir sind schon wiederholt auf dieselben eingegangen. Betreffs der Ernährung ist ihr Ergebnis wohl das, daß Nahrungsentziehung (Teediät) durchaus keinen durchwegs günstigen Einfluß auf latente wie manifeste Tetaniesymptome hat, oft sogar eine deutliche Verschlechterung herbeiführt, Zybell fand ferner, ebenso wie v. Pirquet, weder einen günstigen Einfluß der Kuhmilchentziehung noch einen solchen bei der Verabreichung der von Fischbein empfohlenen Mehlkost. Thiemich hat, wie er mir in liebenswürdiger Weise mitgeteilt hat, die Ernährung der Tetaniker in seiner Klinik nach diesen neuen Gesichtspunkten eingerichtet.

Auch Langstein wendet nunmehr auf Grund der Zybellschen Untersuchungen bei älteren Kindern die Tee-Mehldiät nicht mehr an,

---

*) Ebenso gibt es eine epileptoide Tetanie, d. h. eine durch Epilepsie ausgelöste Tetanie (Redlich).

**) Betreff einer solchen Darstellung verweise ich auf die neueren Lehrbücher der Kinderheilkunde.

während er bei jüngeren Kindern zunächst nach einer künstlichen Entleerung des Darmes 12 Stunden lang Tee gibt, um dann, wenn irgend möglich, Frauenmilch zu verabreichen.

Ich habe schon bei der Besprechung der ätiologischen Bedeutung der Ernährung meine Bedenken gegen die Folgerungen aus den Zybellschen Untersuchungen geäußert. Es ist ja kein Zweifel, daß dieselben für einen Teil der Fälle zutreffen, indessen ist doch, wenn wir nicht alle früheren klinischen Erfahrungen über Bord werfen wollen, nicht zu bezweifeln, daß es Gruppen von Tetanikern gibt, wo die Ernährungstherapie ausgezeichnete Erfolge hat. Wahrscheinlich werden darunter vor allem solche sein, wo wir in der falschen Ernährung die auslösende Ursache der Tatanie zu suchen haben.

Nun liegt die Sache auch durchaus nicht so, als ob vor der Zybellschen Arbeit die Hunger-Mehldiät kritiklos für alle Fälle von Tetanie in Anwendung gekommen ist. Escherich hat dieselbe zwar empfohlen, hat sie aber gemäß seiner ganzen Auffassung über die Pathogenese der Tetanie stets nur als einen sekundären Faktor betrachtet, und dieselbe mehr als eine Korrektur der von ihm gefürchteten Überfütterung angesehen. Feer, Finkelstein, Langstein-Meyer, Thiemich haben schon vorher vor der Anwendung dieser Diät bei schwer ernährungsgestörten Kindern gewarnt und dieselben, — wie Escherich — vorwiegend auf die überernährten, fetten, pastösen Säuglinge beschränkt wissen wollen, wo sie aber auch höchstens einige Tage gereicht werden darf. Ibrahim hat sich sofort in der Diskussion über den Zybellschen Vortrag in Karlsruhe in diesem Sinne ausgesprochen. Alle diese Autoren, wie Feer, Finkelstein, Langstein-Meyer u. a., geben unumwunden zu, daß die Tee-Mehldiät nur in einem Teil der Fälle von Erfolg gekrönt ist, und daß vor allem bei der Rückkehr zur Milchernährung Rückfälle zu befürchten sind. Daß aber die Molkenreduktion bzw. Entziehung auf die Tetanie einen sehr günstigen Einfluß haben kann, beweisen auch die therapeutisch-diätetischen Erfolge von Bernheim-Karrer, Rosenstern und Raabe.

Bernheim-Karrer ging von der Idee aus, eine möglichst erdalkalienreiche ausreichende Nahrung zu verabreichen. Zu diesem Zwecke gab er das von der Molke befreite Pegningerinnsel in ungesalzener Mehlsuppe, der 3 Proz. Soxhlets Nährzucker oder 2—5 Proz. Milchzucker zugesetzt wurde. Um eine besonders gute Kalk- und Phosphorretention zu erzielen, gab er gleichzeitig Phosphorlebertran. Die Heilungserfolge waren ausgezeichnet. Nun könnte der ganze Erfolg auf die Wirkung des Phosphorlebertrans geschoben werden, indessen betrug die Heilungsdauer bei molkenreduzierter Milch (Finkelsteinsuppe), die anfangs gegeben wurde, durchschnittlich 7—9 Tage, bei molkenfreier Nahrung 4—7 Tage, während für eine erfolgreiche Phosphorlebertranwirkung sonst durchschnittlich 14—21 Tage bis zur Heilung angenommen werden.

Auch Rosenstern empfiehlt eine Anreicherung der Mehlsuppe mit Kasein oder Plasmon.

Raabe hat in der Göppertschen Klinik von einer milchfreien

Kost bei älteren Kindern mit und ohne Phosphorlebertran die besten Erfolge gesehen*).

Das wichtigste bei einer Mehlkost scheint aber in der Salzfreiheit zu liegen (Bernheim-Karrer, Berend, Lust). Und daß dieser Umstand nicht immer berücksichtigt ist, ist vielleicht zum Teil ein Grund ihrer verschiedenen Beurteilung. Der Erfolg der molkenfreien oder molkenarmen Kost ist eben, wie Bernheim-Karrer es betont, in einer Verschiebung des Verhältnisses der Alkalien zu den Erdalkalien zugunsten der letzteren zu sehen.

Lust ist ja, wie wir schon gesehen haben, in seinen experimentell-diätetischen Versuchen zu ganz ähnlichen Resultaten gekommen. Er konnte im Gegensatz zu Zybell nachweisen, daß bei etwa der Hälfte der Kinder sowohl die molkenfreie Milch, als auch die ungesalzene Mehlabkochung ein schnelles Sinken der elektrischen Erregbarkeit herbeiführte, während bei der anderen Hälfte die gleiche Therapie ohne jeden Einfluß war.

Hiernach scheint es mir keineswegs berechtigt, die diätetische Behandlung so, wie sie eine Zeitlang zum Teil kritiklos angewendet wurde, nun wieder ganz fallen zu lassen. In einer Reihe von Fällen wird sie gute Dienste tun. Solange wir keine festen Anhaltspunkte haben, welche Kinder für dieselbe geeignet sind, muß die Entscheidung im einzelnen Falle dem Blick des erfahrenen Arztes überlassen bleiben. Und so erwünscht gewiß in manchem Falle ein festes Kriterium auch wäre, ganz werden wir diesen ärztlichen Blick nie entbehren können, wenn die ärztliche Kunst das bleiben soll, was sie ist — eine Kunst, kein Handwerk.

Kalktherapie.

Auch ist die Gefahr eines diätetischen Fehlgriffs — was die Tetanie betrifft — eine weniger große als früher, da wir in der Kalktherapie ein Mittel haben, das uns nach der Ansicht von Göppert, Blühdorn, Grünfelder gestattet, auf eine diätetische Behandlung der Tetanie ganz zu verzichten und die Ernährung nur nach allgemeinen diätetischen Gesichtspunkten einzurichten.

Wohl ist von einigen Autoren, wie Thiemich, Stöltzner, Zybell, Gerstenberger, Falta-Kahn ein Erfolg der Kalktherapie bestritten worden, aber im allgemeinen wird heute ein günstiger Einfluß großer Kalkdosen auf die Tetanie durchweg angenommen (Bachenheimer, Blühdorn, Freudenberg-Klocmann, Göppert, Grünfelder, Langstein, L. F. Meyer, Lust, Klose, Erich Meyer, Netter, Oliari**), Rohmer, Rosenstern, Risel, Schabad u. a. m.***).

---

*) Die Ernährung wird der Eigenart des Kindes angepaßt. Als Durchschnitt wurde gereicht: 2 mal täglich 150—200 g 5 proz. Mehlsuppe mit einem Zusatz von 8 g Malzextrakt oder $1^1/_2$ Stück Zucker, eine Mettwurstschnitte ohne Butter, 2 mal Brühsuppe mit 20—30 Grieß, reichlich Gemüse und öfters 20—30 g Fleisch. Wegen Einzelheiten sei auf die Raabesche Arbeit verwiesen.

**) Bei Oliari Zusammenstellung der italienischen Literatur.

***) Über den Erfolg der Kalktherapie beim Tiere siehe Basch, Biedl, MacCallum, Rosenstern.

Dagegen sind die Ansichten über die Wirkungsweise des Kalkes noch durchaus geteilt. Die ersten Versuche zur Anwendung des Kalkes in der Tetanie gingen von der Tatsache der Kalkverarmung bei dieser Erkrankung aus und waren kausal gedacht (H. Curschmann, Risel, Rosenstern*). Diese Anschauung hat indessen viel an Boden verloren (Göppert, Blühdorn, Lust, Zybell, Biedl**), vor allem weil der Kalk nur in genügend hohen Dosen wirkt, und weil seine Wirkung, wenigstens ohne gleichzeitige Verabreichung von Phosphorlebertran, nur eine sehr flüchtige ist.

Lust verweist auf die Forschung der letzten Jahre, nach denen der Kalk je nach der Größe der Dosis und je nach der Korrelation mit anderen Salzen bald reizend, bald hemmend wirken kann, und kommt zu der These: „Die Wirkung des Kalkes auf das Nervensystem hängt in allererster Linie ab von der Höhe seiner Konzentration."

So unbestritten an sich die sedative-narkotische Wirkung großer Kalk- und Magnesiumgaben auch ist, so erscheint mir doch durchaus noch nicht der Beweis erbracht, daß diese großen wirksamen Kalkgaben ganz allein symptomatisch wirken; man könnte sich sehr wohl auch eine flüchtige spezifische Wirkung erklären, wenn man sich an die Ergebnisse von Kochmann und Voorhoeve erinnert. Letzterer konnte zeigen, daß vom gesunden Manne übergroße Kalkgaben während der Dauer der Verabreichung retiniert und erst nach Aufhören derselben ausgeschieden wurden. Kochmann wies seinerzeit nach, daß eine durch die Nahrung herbeigeführte negative Kalkbilanz allein durch übergroße Kalkgaben in eine positive umgewandelt werden konnte.

Man kann sich also sehr wohl vorstellen, daß durch sehr große Kalkgaben auch bei der Tetanie die Störung des intermediären Salzstoffwechsels zugunsten der Erdalkalien zeitweise behoben werden kann, so daß die Kalkverarmung des Nervensystems vorübergehend beseitigt wird, mag diese nun primär durch eine endokrine Störung des Salzstoffwechsels oder sekundär im Sinne der Theorien von Freudenberg-Klocman und Falta-Kahn bedingt sein***).

Da aber die Krankheitsursache, d. h. die innersekretorische Störung als solche nicht behoben ist, so muß es mit Wegfall der massiven Dosen zu einer erhöhten Kalkausscheidung kommen, wodurch die Kalkwirkung nur vorübergehend sein kann.

Meiner Ansicht nach spricht ferner folgendes gegen eine rein symptomatische Wirkung des Kalkes. Bei längerer Anwendung von hohen oder mittleren Kalkgaben in Verbindung mit Phosphorlebertran, also bei Anwendung der jetzt üblichen Therapie (Freudenberg-Klocmann, Grünfelder, Langstein, Langstein-Meyer, Meyer, Klose.

*) Ältere Literatur bei Rosenstern

**) Literatur bei Lust und Zybell.

***) Guleke weist darauf hin, daß die Adrenalinzerstörung vom Alkaligehalt des Blutes abhängt. Auch bei dieser Annahme wäre eine Vermehrung des Blutes an Kalk durch Verabreichung großer Gaben desselben als spez. Therapie anzusprechen.

Rohmer, Schloß) kann man ein völliges Ausheilen der Tetanie erreichen.

Vor allem hat dies Rohmer in einer längeren Versuchsreihe gezeigt. Er gab 4—6 g $CaCl_2$ sicc. zusammen mit Phosphorlebertran. Unter dieser Behandlung schwanden die Krämpfe am ersten oder zweiten Tage, um auch, wenn der Kalk nach einiger Zeit weggelassen wurde, nicht mehr wiederzukehren. Auch die elektrische Erregbarkeit kehrte schnell und dauernd zur Norm zurück.

Wir wissen ferner aus den Untersuchungen von Schabad und Birk (letzterer nur für Rachitis), daß unter dem Einfluß des Phosphorlebertrans die Kalkretention steigt*).

Es erscheint mir nun wenig wahrscheinlich, daß die isolierte Kalktherapie mit großen Dosen und die Kombinationstherapie: Phosphorlebertran-Kalk im Prinzip vollkommen verschieden sein sollen**). Es erscheint wahrscheinlicher, daß wir neben der narkotischen Wirkung großer Kalkgaben, die ja nicht bestritten werden soll, auch noch mit einer spezifischen Kalkwirkung zu rechnen haben, die aber ohne Mitwirkung von Phosphorlebertran eine flüchtige ist.

In der praktischen Anwendung des Kalkes begegnen wir einigen Differenzen. Im folgenden sind einige Behandlungsmethoden angegeben. Auf die Rohmersche Kombinationstherapie ist oben schon eingegangen worden.

Die letzte Publikation aus der Göppertschen Klinik, die ja bezüglich der Kalktherapie eine führende Stellung einnimmt, stammt von Bachenheimer, auf dessen Ausführungen auch wegen Einzelheiten hingewiesen sei.

Bachenheimer empfiehlt folgendes Rezept:

Calc. chlorat. sicc.	30,0	(sive crystall. 60,0)
Aq. dest.	250,0	
Gummi arabic.	2,0	
Sirup. simpl. ad	300,0	

M. D. S. 10 ccm nach Verordnung in Milch oder auch außerhalb der Mahlzeit.

Statt Calc. chlorat. sicc. wurde auch Calc. lact. in Pulverform der Milch beigemischt, das aber nach Ansicht der Göppertschen Klinik eine weniger sichere Wirkung hat und das etwa in fünffacher Menge wie Calc. chlorat. zu reichen ist.

Betreffs der zu verabreichenden Mengen zitiere ich Bachenheimer: Handelt es sich um schnelle Wirkung, so empfiehlt es sich 4—5mal zweistündlich 1 g $CaCl_2$ zu geben, dann 3—4stündlich die gleiche Dosis fortzusetzen. Will man die Nahrung der Milch zufügen, so ist man

*) Allerdings fand Schabad dies nicht bei allen Kalkpräparaten, sondern vorwiegend bei Ca. acetic.

**) Göppert schließt auch für die Wirkung lange Zeit verabreichter Kalkgaben mittlerer Größe ohne Phosphorlebertran eine spezifische Wirkung nicht völlig aus.

genötigt, die Zahl der Milchmahlzeiten bei gleichzeitiger Verringerung des Volumens anfänglich entsprechend zu vermehren, um mindestens 6 g $CaCl_2$ oder 25—30 g Calc. lact. verabfolgen zu können.

Während am ersten Tage, wenn man auf eklatante Wirkung Wert legen muß, man sich nicht vor Dosen von 9 g $CaCl_2$ scheuen darf, braucht man vom 2.—5. Tage an nicht mehr als die oben angeführte Dose. Vom 6.—12. Tage sind 5 g des $CaCl_2$ und 22 g des Milchsalzes (4 gehäufte und 1 gestrichener Teelöffel) wohl die geeignesten Mengen, vom 12.—18. Tage 4 g bzw. 18 g, vom 19.—30. Tage 3 g bzw. 12 bis 15 g der entsprechenden Salze. Bei jedem Rückfall ist auf die Anfangsdose zurückzugreifen."

Die Kalktherapie muß öfters monatelang fortgesetzt werden. Phosphorlebertran wurde wiederholt mitgegeben, ohne daß Bachenheimer eine besondere Wirkung derselben feststellen konnte. Die Ernährung nahm keine Rücksicht auf die Tetanie und richtete sich nur nach dem allgemeinen Ernährungszustande.

Schloß hat Bedenken gegen eine langdauernde Anwendung von Calcium chloratum. Er empfiehlt folgendes Rezept, das sich ihm bewährt hat:

Calc. phosphor. tribasic. puriss.	10,0
Ol. jecor. Aselli	100,0

M. D. S. 2mal tägl. 5 g.

Nach Schabad wird bei der Kombinationsbehandlung essigsaurer Kalk besonders gut retiniert.

Mehrfach ist die Anwendung des Calc. bromat. empfohlen worden, insbesondere aus der Finkelsteinschen Klinik, da es die Vorzüge von Kalk- und Bromwirkung in sich vereinigen soll. So empfiehlt Grünfelder:

Calc. bromat.	20,0
Aq. dest. ad	300,0

M. D. S. 3mal tägl. 10 ccm.

Die Nahrung wird bei dieser Behandlung nicht geändert. Ob Grünfelder auch Phosphorlebertran gereicht hat, ist aus seiner Arbeit nicht ersichtlich. Dagegen empfehlen Langstein, L. F. Meyer und Rosenstern ausdrücklich die Kombination von Calc. bromat. und Phosphorlebertran und kommen dabei scheinbar mit kleinen Dosen (2—1 g) gut aus.

Magnesiumtherapie. Neben dem Kalk ist auch das andere Erdalkali, Magnesium, von Berend in die Behandlung der Tetanie eingeführt worden. Zybell konnte auch von diesem nur eine vorübergehende Beeinflussung der elektrischen Werte und keine des klinischen Bildes feststellen. Dagegen konnte Klose die Befunde von Berend bestätigen, insbesondere stellte auch er, wie Berend, fest, daß die peripheren tetanischen Erscheinungen durch das Magnesium besonders gut beeinflußt werden, während die Einwirkung auf die cerebralen Symptome, ins-

besonders auf den Laryngospasmus, eine geringere ist*). Gerade das umgekehrte Verhalten zeigt nach Klose der Kalk, der auf die Karpopedalspasmen nur geringe Einwirkung hat.

Die elektrische Übererregbarkeit sinkt bei der Magnesiumbehandlung sehr schnell zur Norm ab.

Die Behandlung besteht in subkutaner Injektion einer 8proz. Magnesiumsulfatlösung, derart daß 0,2 g pro Kilogramm Körpergewicht berechnet werden. Vergiftungserscheinungen wurden niemals beobachtet. Wegen der subkutanen Art der Behandlung hat sich die Magnesiumbehandlung bisher wohl wenig Freunde gewonnen, um so weniger, als die orale Kalkbehandlung, verbunden mit Phosphorlebertran, im allgemeinen gute Erfolge hat.

Indessen verdient ein Vorschlag von Klose, in schweren Fällen Kalk, der mehr zentral wirkt, mit Magnesium, das besonders die Extremitätenkrämpfe beeinflußt, und Phosphorlebertran zu kombinieren, sicher Berücksichtigung. Klose gibt folgende Richtlinien der Behandlung:

1. Bei Karpopedalspasmen 1—2mal subkutane Injektion von $MgSO_4$ 8 Proz., 0,2 pro kg Körpergewicht, sofort Phosphorlebertran. Tritt nach 2 Injektionen keine Wirkung ein, so ist der Fall ungeeignet.

2. Bei schweren allgemeinen Krämpfen und Laryngospasmus auch zuerst Magnesiumsulfat, dann aber 4,5—6 g Calc. chlorat., etwa am Tage nach der Magnesiuminjektion. Dabei Phosphorlebertran. In der Nahrung werden nur die gröbsten Fehler beseitigt.

Phosphorlebertran. Schon wiederholt ist bei der Besprechung der Erdalkalientherapie die Anwendung des Phosphorlebertrans erwähnt worden. Es besteht heute wohl kein Zweifel mehr, daß wir in diesem ein vorzügliches Mittel zur Bekämpfung der Tetanie besitzen (Escherich, Feer, Finkelstein, Grabow, Hochsinger, Ibrahim, Kassowitz, Langstein, L. F. Meyer, Neumann, Ramacci, Rosenstern Thiemich, um nur einige zu nennen); indessen ist seine Wirkung doch keine absolut sichere und wird unter anderem vom Stadium der Erkrankung beeinflußt (Orgler).

Auch hat derselbe zwei Nachteile; einmal ist seine Wirkung eine langsame, da dieselbe meist erst nach 6—14 Tagen voll in Erscheinung tritt (Berend, Finkelstein, Zybell), zweitens wird die Anwendung des Phosphorlebertrans durch die abführende Wirkung, die er manchmal hat, eingeschränkt. Finkelstein schätzt diese Kontraindikation allerdings nicht hoch ein. Eine schnellere und intensivere Wirkung scheint das von Freudenberg-Klocmann hergestellte „Oxyprodukt“ des Lebertrans zu haben, hier müssen aber noch weitere Erfahrungen abgewartet werden.

Der günstige Effekt des Lebertrans ist durch klinische und chemische Untersuchungen vor allem von Finkelstein, Rosenstern und Schabad bewiesen. Finkelstein fand, daß bei 50 unbehandeln-

*) Canestro hat bei parathyreopriven Tieren mit Magnesiumbehandlung Erfolg gehabt.

den Kindern innerhalb 5 Wochen nur zweimal (4 Proz.) die *KOeZ* dauernd zur Norm zurückgekehrt war, dagegen bei 32 mit Phosphorlebertran behandelnden Kindern in 24 Fällen (75 Proz.). Er hat weiterhin festgestellt, daß Phosphor in Öl oder in Emulsion stets versagte: über die isolierte Lebertranwirkung bestanden hiernach noch Zweifel. Hier setzen nun die Untersuchungen von Rosenstern, einem Schüler Finkelsteins, ein. Derselbe kam zu folgenden Resultaten:

1. Phosphorlebertran in Mengen von 2 mal täglich 5 g der üblichen Lösung heilt in der Mehrzahl der Fälle die Spasmophilie.
2. Phosphor in Öl oder Emulsion ist bei Spasmophilie unwirksam.
3. Dagegen entfaltet Lebertran ohne Phosphor in großen Dosen (5 mal 5 g) bei Spasmophilie etwa denselben Effekt wie Phosphorlebertran in Mengen von 2 mal 5 g pro die.

Rosenstern empfiehlt daher:

Phosphori 0,01
Ol. jecor. Aselli 250,0
M. D. S. 5 mal tägl. 1 Teelöffel,

um die Lebertranwirkung zu steigern.

Stoffwechselversuche von Schabad kamen zu einem ähnlichen Resultat, daß nämlich durch Lebertran ebenso wie durch Phosphorlebertran die Kalkretention bei gleichzeitigem Abklingen der elektrischen Erregbarkeit vermehrt wird*), während Phosphor allein oder in anderen Ölen keinen oder geringen Einfluß auf den Kalkstoffwechsel hatte (vgl. aber Orgler).

Auf welche Weise die Lebertran- bzw. Phosphorlebertranwirkung zu erklären ist, darüber gehen die Ansichten weit auseinander. Eine Besprechung derselben kann an dieser Stelle wohl unterbleiben, da dieselbe in ausführlichster Weise erst kürzlich durch Schloß erfolgt ist. Wenn Schloß zu dem Schlusse kommt, daß bei der Lebertranwirkung voraussichtlich eine unspezifische Darmwirkung und eine spezifische Zellwirkung besteht, so mag dies wohl das richtige sein. Es erhebt sich aber sofort die weitere Frage, in welcher Richtung die spezifische Wirkung des Lebertrans zu suchen ist. Alle Vermutungen tappen hier aber noch im Dunkeln, so beachtenswert auch einzelne Theorien, wie die von Freudenberg-Klocmann, auch sein mögen, die die Wirkung des Lebertrans mit einer Fixation des Kalkes an die Zelle durch seine lipoidlöslichen Eigenschaften zu erklären sucht.

Mir persönlich ist vorerst noch immer die Vierordt-Finkelsteinsche Erklärung, daß es sich um eine Organextraktwirkung handelt, die sympathischste.

Organtherapie. Über die eigentliche Organtherapie ist wenig zu sagen. Bisher sind sichere Erfolge, wenigstens bei der kindlichen Tetanie, nicht zu verzeichnen. Neuerdings haben Kemmetmüller und Ger-

*) Birk fand bekanntlich denselben günstigen Einfluß des Phosphorlebertrans auf die Kalkretention bei Rachitis.

stenberger wieder über negative Erfahrungen mit Parathyreoidextrakt oder -tabletten berichtet, nur O. Meyer hat in einem Falle bei Darreichung von 250 Parathyreoidintabletten nach seiner Ansicht einen Erfolg gesehen.

Dieser Mißerfolg der spezifischen Therapie darf aber nicht gegen die oben entwickelte pathogenetische Auffassung der Tetanie geltend gemacht werden; auch bei der postoperativen Tetanie, wo es sich also sicher um Ausfallserscheinungen der Nebenschilddrüsen handelt, erzielte Biedl mit Parathyreoidintabletten keinen Erfolg. Möglicherweise ist die Ursache dieses Ausbleiben eines therapeutischen Effektes darin zu suchen, daß in den kleinen Nebenschilddrüsen keine Aufspeicherung der wirksamen Substanz erfolgt, diese vielmehr sofort in den Kreislauf abgegeben wird.

Symptomatische Therapie. Über die symptomatische Behandlung des akuten tetanischen Anfalls (Eklampsie und Laryngospasmus) ist wenig Neues zu berichten. Das Chloralhydrat in Dosen von 0,5—1 g per os oder per klysma ist wohl im allgemeinen als das souveräne Mittel anerkannt.

Die früher empfohlenen Chloroforminhalationen kommen jetzt wohl nur noch sehr selten zur Anwendung.

Über die Bromwirkung sind die Ansichten geteilt. Während z. B. Hochsinger und Grosser-Betke dieselbe günstig beurteilen, sprechen sich andere, wie Escherich, Thiemich, Zybell, zögernd oder ablehnend aus. In der Form des Calc. bromat. kommt die Bromtherapie anscheinend erneut zur Geltung, wobei allerdings wahrscheinlich dem Kalkanteil die Hauptwirkung zufällt.

Mehr Beachtung als bisher verdient nach meiner Ansicht die Anwendung der Lumbalpunktion, besonders bei andauernden schweren eklamptischen Krämpfen (bei Status eklampticus). Dieselbe ist zunächst von Bertolotti und Escherich, der auch noch ihre Anwendung durch Kirchgässer und Peters erwähnt, empfohlen worden. Neuerdings haben Eckert, Ibrahim und Wieland über sehr günstige Erfolge derselben bei eklamptischen Krämpfen, die im Gefolge des Keuchhustens auftraten, berichtet, was angesichts des öfters erhöhten Lumbaldruckes und des häufig gefundenen Hydrocephalus (bei den eklamptischen Zuständen der Tetanie) wohl verständlich ist*).

Zusammenfassung der Therapie. Zusammenfassend kann man wohl sagen, daß die Grundlinien der heutigen Tetanietherapie in der kombinierten Phosphorlebertran- und Kalkanwendung (anfangs große Dosen) zu sehen ist.

Die diätetische Behandlung muß sich dem einzelnen Falle anpassen. Wo Frauenmilch gegeben werden kann, soll sie verabreicht werden; das ist wohl selbstverständlich. Die Tee-Mehldiät ganz zu beseitigen,

*) Es handelt sich selbstverständlich um eine rein symptomatische Therapie, wie auch Schiffer die Lumbalpunktion im epileptischen Anfall mit Erfolg angewendet hat.

erscheint mir nicht berechtigt. Bei nicht schematischer Anwendung kann sie in der Hand des erfahrenen Arztes segensreich wirken.

Die Anwendung der symptomatischen Mittel, wie Chloralhydrat, Hydrotherapie, Lumbalfunktion, ergibt sich aus der Eigenart des einzelnen Falles.

Schluß. Wenn wir am Schlusse unserer Ausführungen noch einmal zurückblicken, so können wir wohl mit Recht behaupten, daß die Arbeit der letzten Jahre, seitdem Escherichs Monographie erschienen ist, reiche Früchte getragen hat. Aber soviel Tatsachen uns auch über die Tetanie bekannt geworden sind, soviel Fragen harren noch der Lösung. Noch ahnen wir erst die engste Verknüpfung der Dinge, insbesondere in pathogenetischer Hinsicht.

Trotz a'ler großen Fortschritte muß man aber bei einem genauen Studium der Escherichschen Monographie doch bewundernd anerkennen, wie vieles, was wir jetzt sicher wissen und was jetzt für uns von größter Bedeutung ist, dort schon kurz erwähnt und angedeutet ist.

Escherichs Name wird in der Geschichte der kindlichen Tetanie unvergänglich sein.

VII. Steinachs Forschungen über Entwicklung, Beherrschung und Wandlung der Pubertät.

Von

Paul Kammerer-Wien.

Mit 25 Abbildungen.

Übersicht.

Schriftenverzeichnis.

Nur die enger zum Gegenstande gehörigen Schriften, in erster Linie vollzählig diejenigen von Steinach und seiner Schule, sind aufgenommen worden; nicht alle Autoren, die im Text genannt wurden. — Viele Sonderdrucke, die dem Verfasser bei der Bearbeitung zur Verfügung standen (u. a. dankenswerterweise aus der Bibliothek Prof. Dr. E. Steinach), tragen keine Originalpaginierung; trotzdem glaubte ich deren Separat-Seitenzahlen im Texte angeben zu sollen: auch durch sie wird das Aufsuchen bestimmter Stellen erleichtert werden.

Athias, L'activité sécrétoire de la glande mammaire hyperplasiée chez le cobaye male chatré, consécutivement à la greffe de l'ovaire. Compt. rend. Soc. biol. 1915. S. 410.

Athias, Etude histologique d'ovaires greffés sur des cobayes males chatrés et enlevés au moment de l'établissement de la sécrétion lactée. Compt. rend. Soc. biol. 1916 a. S. 553.

— Sur le déterminisme de l'hyperplasie de la glande mammaire et de la sécrétion lactée. Ebenda 1916 b. S. 557.

Biedl, Arthur, Innere Sekretion. II. Teil. Berlin u. Wien 1913. 2. Aufl.

Blaringhem, L., Mutations et Traumatismes. Paris 1908.

Bouin, Ancel et Villemin, Sur la physiologie du corps jaune de l'ovaire, recherches faites à l'aide des rayons X. Compt. rend. Soc. biol. 63, II. 1906. S. 417 und 1907. S. 337.

Braem, F., Über die Änderung des Geschlechtes durch äußere Beeinflussung und über die Regeneration des Afterdarmes bei Ophryotrocha. Anat. Anzeiger. 30. 1908. Nr. 1.

Brandes, G., Die wissenschaftliche Bedeutung der Zoologischen Gärten. Festrede zu Königs Geburtstag in der Tierärztlichen Hochschule zu Dresden. Berliner Tagebl. 1914. Nr. 283. 2. Beiblatt (entstellt).

Bresca, Giovanni, Experimentelle Untersuchungen über die sekundären Sexualcharaktere der Tritonen. Arch. f. Entwicklungsmechanik 29. 1910. Heft 3/4. S. 403 bis 431. 3 Fig.

Bucura, Constantin, Beiträge zur inneren Funktion des weiblichen Genitales. Zeitschr. f. Heilk. 28. 1907.

— Zur Theorie der inneren Sekretion des Eierstockes. Zentralbl. f. Gynäk. 37. 1913. Nr. 51.

— Praktische Ergebnisse aus unseren heutigen Anschauungen über die endokrine Tätigkeit des Eierstockes. Jahrb. f. Psych. u. Neurol. 36. 1914. S. 1 bis 42.

Eymer, H., Die Röntgenstrahlen in der Gynäkologie. Hamburg 1913.

Foges, Arthur, Zur Lehre von den sekundären Geschlechtscharakteren. Arch. f. d. ges. Physiol. 48. 1902. S. 39 bis 58.

Fraenkel, L., Zur Funktion des Corpus luteum. Arch. f. Gynäk. 68, 91, 99. 1902, 1905, 1910; ferner Zentralbl. f. Gynäk. 1904, 1911 und Berliner klin. Wochenschr. 1911.

Gellin, O., Die Thymus nach Exstirpation bzw. Röntgenbestrahlung der Geschlechtsdrüsen. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 8. 1910. Heft 1.

Giard, A., De l'influence de certains parasites rhizocéphales sur les caractères sexuels extérieurs de leur hôte. Compt. rend. Ac. Sc. Paris. 103. S. 84; 104. S. 1113; 104. S. 1189; 109. S. 324; 109. S. 708; ferner Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 56. 1904. S. 4 u. Rev. gén. des sciences. 5. 26. Aug. 1904. S. 15.

Goodale, H. D., Some Results of Castration in Ducks. Biol. Bull. 20. 1910. Nr. 1. S. 35 bis 66. 11 Fig.

— Castration in relation to the secondary sexual characters of brown leghorns. Amer. Naturalist. 67. 1913.

— Gonadectomy in relation to the secondary sexual characters of some domestic birds. Carnegie Institution of Washington. Publications. 1916 a.

— Further developments in ovariotomized fowl. Biol. Bull. 30. 1916 b. S. 286.

— A Feminized Cockerel. Journ. of Exper. Zool. 20. April 1916 c. Nr. 3. S. 421 bis 428. 7 Fig. (Ausführlich: Genetics III, 276—299, 1918.)

Halban, Josef, Die Entstehung der Geschlechtscharaktere. Arch. f. Gynäk. 70. 1903. Nr. 2.

— Zur Lehre von der Menstruation. Zentralbl. f. Gynäk. 35. 1911. Nr. 46.

Harms, W., Über das Auftreten von zyklischen, von den Keimdrüsen unabhängigen sekundären Sexusmerkmalen bei Rana fusca Rös. Zoolog. Anzeiger. 42. 1913 a. Nr. 9. S. 385 bis 395. 5 Fig.

— Die Brunstschwielen von Bufo vulgaris und die Frage ihrer Abhängigkeit von den Hoden oder dem Bidderschen Organ; zugleich ein Beitrag zu der Bedeutung des Interstitiums. Ebenda. 62. 1913 b. Nr. 10. S. 462 bis 473. 9 Fig.

— Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen und deren Beziehung zum Gesamtorganismus. Jena 1914.

Herbst, Kurt, Formative Reize in der tierischen Ontogenese. Leipzig 1901.

Herlitzka, Amadeo, Sul trapiantamento dei testicoli. Arch. f. Entwicklungsmechanik 9, 1900. Heft 1. S 140 bis 156.

Herrmann, Edmund, Über eine wirksame Substanz im Eierstocke und in der Placenta. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 41. 1915. Heft 1. S. 1 bis 5(, Taf. 1 bis 8. 5 Fig.

— und Marianne Stein, Über die Wirkung eines Hormones des Corpus luteum auf männliche und weibliche Keimdrüsen. Wiener klin. Wochenschr. 1916 29. Jahrg. Nr. 25. 14 Seiten. 6 Fig. (Auch Zentralbl. f. Gynäk. 43, Nr. 22, 1919.)

Hirschfeld, Magnus, Die Untersuchungen und Forschungen von Prof. E. Steinach über künstliche Vermännlichung, Verweiblichung und Hermaphrodisierung. Vortrag im Wissenschaftlich-humanitären Komitee Berlin. Jahrb. f. sexuelle Zwischenstufen. 17. 1916. Heft 1. S. 1 bis 18. Siehe auch in den Vierteljahrsberichten d. Wissensch.-human. Komitees. 1917. Oktoberheft. S. 189, 190.

Huessy und Wallart, Interstitielle Drüse und Röntgenkastration. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 77.

Iltis, Hugo, Über einige bei Zea Mays L. beobachtete Atavismen. Zeitschr. f. induktive Abstammungs- und Vererbungslehre. 5. 1911. Nr. 1. S. 1 bis 20.

Janda, Viktor, Die Regeneration der Geschlechtsorgane bei Criodrilus lacuum Hoffm. Arch. f. Entwicklungsmech. 1912. 33. S. 345 bis 348; 34. S. 557 bis 58?

Kammerer, Paul, Ursprung der Geschlechtsunterschiede. Abderhaldens Fortschritte d. Naturwissenschaftl. Forschung. 5. 1912. S. 1 bis 240.

— Bestimmung und Vererbung des Geschlechtes bei Pflanze, Tier und Mensch. Leipzig, ohne Jahreszahl. 17 Abb. (Erschien 1913.)

— Allgemeine Biologie. Stuttgart-Berlin 1915.

— Geschlechtsbestimmung und Geschlechtsverwandlung, zwei gemeinverständliche Vorträge. Wien 1918 a. 16 Abb.

— Sexualität und Symmetrie. Ein Beitrag zur Kritik der Periodenlehre von Wilhelm Fließ und Hans Schlieper. Zeitschr. f. Sexualwissenschaft. 5. April Mai 1918 b. Heft 1 und 2. S. 1 bis 26.

Keller, K., und J. Tandler, Über das Verhalten der Eihäute bei der Zwillingsträchtigkeit des Rindes. Wiener tierärztl. Monatsschr. 3. 1916.

Kopec, St., Experimentaluntersuchungen über die Entwicklung der Geschlechtscharaktere bei Schmetterlingen. Bull. Acad. Sc. Cracovie, Klasse Math. Nat. November 1908. S. 893 bis 918.

— Über morphologische uud histologische Folgen der Kastration und Transplantation bei Schmetterlingen. Bull. Acad. Sc. Cracovie, math.-naturwiss. Klasse Sér. B. März 1910. S. 186 bis 197.

— Untersuchungen über Kastration und Transplantation bei Schmetterlingen. Arch. f. Entwicklungsmech. 33. 1911. Heft 1/2. S. 1 bis 111.

— Nochmals über die Unabhängigkeit der Ausbildung sekundärer Geschlechtscharaktere von den Gonaden bei Lepidopteren. Zoolog. Anzeiger. 43. 1913. S. 6.

Lelewer, Hans, Ein Fall von Transvestitismus mit starkem Abbau von Ovarium im Blutserum. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 18.

Lepinasse, Journal of American Society. 1913. (Zit. nach Rohleder, s. d.)

Lichtenstern, Robert, Untersuchungen über die Funktion der Prostata. Zeitschr. f. Urologie. 10. 1916 a. S. 1 bis 24. 6 Fig. (Vorläufige Mitteilung im Anzeiger d. Akad. d. Wissensch. Wien. Juli 1915. Nr. XVI.)

— Mit Erfolg ausgeführte Hodentransplantation am Menschen. Münchner med. Wochenschr. 1916 b. Nr. 19. S. 673.

— Über weitere Fälle erfolgreicher Hodenimplantation. Sitzung der Gesellschaft der Ärzte Wien vom 25. Oktober 1918. Wiener klin. Wochenschr. 1918. Nr. 45 S. 1217.

Lipschütz, Alexander, Steinachs Forschungen über Feminierung und Maskulierung. Die Umschau. 18. 16. Mai 1914. Nr. 20. S. 406 bis 413. 9 Abb.

— Entwicklung eines penisartigen Organs beim maskulierten Weibchen. Akad. Anzeiger Nr. 27. Sitzung d. math.-naturwiss. Klasse vom 14. Dezember 1916 a.

Lipschütz, Alexander, Körpertemperatur als Geschlechtsmerkmal. Akad. Anzeiger. Wien 1916 b. Nr. 22.
- Über die Abhängigkeit der Körpertemperatur von der Pubertätsdrüse. Pflügers Arch. f. d. gesamte Physiol. **168**. 1917 a. S. 177 bis 192. 1 Fig.
- Die Gestaltung der Geschlechtsmerkmale durch die Pubertätsdrüsen. Akad. Anzeiger Nr. 10. Sitzung der math.-naturwiss. Klasse vom 26. April 1917 b.
- Geschlechtsmerkmale und Geschlechtsdrüsen. Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Bern. Sitzung vom 2. Juni 1917 c.
- On the Internal Secretion of the Sexual Glands. Journ. of Physiol. **51**. 12. September 1917 d. Nr. 4, 5. S. 283 bis 286.
- Pubertätsdrüsen und Sexualität. Zeitschr. f. Sexualwissenschaft. **4**. Okt.-Nov. 1917 e. Heft 7 u. 8. 13 Seiten.
- Umwandlung der Clitoris in ein penisartiges Organ bei der experimentellen Maskulierung. Arch. f. Entwicklungsmechan. **44**. 1918 a. Heft 1. S. 196 bis 206. 2 Abb. 1 Taf.
- Prinzipielles zur Lehre von der Pubertätsdrüse. Ebenda. **44**. 1918 b. Heft 1. S. 207 bis 212.
- Die Gestaltung der Geschlechtsmerkmale durch die Pubertätsdrüse. Arch. f. Entwicklungsmechan. **44**. 1918 c. Heft 2. S. 396 bis 410.
- Steinachs neue Untersuchungen über die Verpflanzung von Keimdrüsen und die Heilung der Homosexualität. Die Umschau, **22**. 1. Juni 1918 d. Nr. 23. S. 265 bis 268.
- Die Pubertätsdrüse und ihre Wirkungen. Erscheint 1919.

Loeb, Leo, The Function of the Corpus luteum, the Experimental Production of the Maternal Placenta and the Mechanism of Sexual Cycle in the Female Organism. Medical Record. 25. Juni 1910; auch Virchows Arch. 1910 u. 1911; Deutsche med. Wochenschr. 1911.

Meisenheimer, Johannes, Experimentelle Studien zur Soma- und Geschlechtsdifferenzierung. Jena 1909.
- Zur Ovarialtransplantation bei Schmetterlingen. Zoolog. Anzeiger. **35**. 1910. Nr. 14/15. S. 446 bis 450.
- Über die Wirkung von Hoden- und Ovarialsubstanz auf die sekundären Geschlechtsmerkmale des Frosches. Ebenda. **38**. 1911. Nr. 2. S. 53 bis 60.
- Experimentelle Studien zur Soma- und Geschlechtsdifferenzierung, II. Über den Zusammenhang zwischen Geschlechtsdrüsen und sekundären Geschlechtsmerkmalen bei Fröschen. Spengel-Festschrift. Jena 1912.

Meyns, R., Transplantation embryonaler und jugendlicher Keimdrüsen auf erwachsene Individuen bei Anuren nebst einem Beitrag über Transplantationen geschlechtsreifer Froschhoden. Arch. f. mikroskop. Anatomie. **79**. 1912. Abt. II. S. 148.

Molliard, Annales des Sciences naturelles. Sér. 8 **1**. 1895. S. 67.

Morpurgo, B., Sulle parabiosei di mammiferi di sesso diverso. Arch. Fisiol. **6**. 1909. Nr. 1. S. 27 bis 32.

Nußbaum, M., Hoden und Brunstorgane des braunen Landfrosches (Rana fusca). Pflügers Arch. f. d. gesamte Physiol. **126**. 1909. S. 519 bis 574. 2 Taf.

Okintschitz, Über die gegenseitigen Beziehungen einiger Drüsen mit innerer Sekretion. Arch. f. Gynäk. **102**. 1914.

Pézard, Sur la détermination des caractères sexuels secondaires chez les Gallinacés. Compt. rend. Ac. Sc. **153** et **154**. 1911, 1912.
- Développement expérimental des ergots et croissance de la crête chez les femelles des gallinacés. Ebenda. **158**. 1914.
- Transformation expérimentale des caractères sexuels secondaires chez les gallinacés. Ebenda. **160**. 1915.
- Le conditionnement des caractères sexuels sécondaires chez les oiseaux. Bull. biolog. de la France et de la Belgique. **9**. 1918.

Potts, F. A., Observations on the Changes in the Common Shore Crab caused by Sacculina. Proc. of the Cambr. Philos. Soc. **15**. 1909.

Przibram, Hans, Experimentalzoologie. V. Funktion inklusive Sexualität. Leipzig u. Wien 1914.

Rohleder, Hermann, Moderne Behandlung der Homosexualität und Impotenz durch Hodeneinpflanzung. Berliner Klin. Dezember 1917. 27. Jahrg. Heft 322. S. 1 bis 31.

Sand, Knud, „Experimenteller Hermaphroditismus." (Vorläufige Mitteilung) Pflügers Arch. 173. 1918. Heft 1 bis 3. S. 1 bis 7.

— Experimentelle Studier over Kønskarakterer hos Pattedyr. Kopenhagen 191

Schleidt, Josef, Über die Hypophyse bei feminierten Männchen und maskulierten Weibchen. Akad. Anzeiger Nr. III. Sitzung d. math.-naturwiss. Klasse vom 22. Januar 1914; auch Zentralbl. f. Physiol. 27. 1914.

Schultz, Walter, Transplantation der Ovarien auf männliche Tiere. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 11. 1900.

— Verpflanzungen der Eierstöcke auf fremde Spezies, Varietäten und Männchen. Arch. f. Entwicklungsmechanik. 29. 1910. S. 79.

Simmonds, M., Über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf die Hoden. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. 14. 1909/10.

Smith Geoffrey, Further Observations on Parasitic Castration. Quarterly Journ. of Microsc. Sc. 55. 1910. 2. Teil. S. 225.

— On the Effects of Testis-extract Injections upon Fowls. Ebenda. 56. 1911. 3. Teil. S. 591.

— und E. Schuster, On the Effects of the Removal and Transplantation of the Gonad in the Frog (Rana fusca). Ebenda. 62. 1912. 4. Teil. p. 439.

Steinach, Eugen,*) Untersuchungen zur vergleichenden Physiologie der männlichen Geschlechtsorgane. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 56. 1894. S. 304 bis

— Geschlechtstrieb und echt sekundäre Geschlechtsmerkmale als Folge der innersekretorischen Funktion der Keimdrüsen. (I. bis III. Mitt.) Zentralbl. f. Physiol. 24. 1910. Nr. 13. S. 551 bis 566.

— Umstimmung des Geschlechtscharakters bei Säugetieren durch Austausch der Pubertätsdrüsen. Ebenda. 25. 1911. Nr. 17.

— Willkürliche Umwandlung von Säugetier-Männchen in Tiere mit ausgeprägt weiblichen Geschlechtscharakteren und weiblicher Psyche. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 144. 1912. S. 71 bis 108. 6 Taf.

— Feminierung von Männchen und Maskulierung von Weibchen. Zentralbl. f. Physiol. 27. 1913. Nr. 14.

— Experimentell erzeugte Zwitterbildungen beim Säugetier. Akad. Anzeiger Nr. Sitzung der math.-naturwiss. Klasse vom 11. Mai 1916 a.

— Pubertätsdrüsen und Zwitterbildung. Arch. f. Entwicklungsmechanik. 42. 1916 b. Heft 3. S. 1 bis 24. Taf. I u. II.

— und Guido Holzknecht, Erhöhte Wirkungen der inneren Sekretion bei Hypertrophie der Pubertätsdrüsen. Ebenda. 42. 1916. Heft 3. S. 490 bis 4 Fig. 2 Taf.

— und Robert Lichtenstern, Umstimmung der Homosexualität durch Austausch der Pubertätsdrüsen. Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 6. S. 145 bis 14

Stieve, H., Das Verhältnis der Zwischenzellen zum generativen Anteil im Hoden der Dohle (Colaeus monedula). Arch. f. Entwicklungsmech. 45. 1919. Heft 3. S. 4

Stocker, S., Korrespondenzblatt für Schweizerische Ärzte. 1916.

Straßburger, Eduard, Versuche mit diözischen Pflanzen in Rücksicht auf Geschlechtsverteilung. Biolog. Zentralbl. 1900. Nr. 20 ff.

Tandler, Julius, und S. Grosz, Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Berlin 1913.

— und K. Keller, Über den Einfluß der Kastration auf den Organismus. IV. Die Körperform der weiblichen Frühkastraten des Rindes. Arch. f. Entwicklungsmechanik. 31. 1910. Nr. 2. S. 289 bis 306. 1 Fig. Taf. XI. (Siehe auch Keller und Tandler.)

Tirala, L. G., Regeneration und Transplantation bei Criodrilus. Biol. Zbl. 32. 1912. Nr. 1, und Arch. f. Entwicklungsmech. 35. 1913. S. 523—554.

*) Siehe noch die neuesten 4 Mitteilungen im Akadem. Anzeiger Nr. 11, Wien 1918.

Vorbemerkung.

Über die sexualbiologischen Beobachtungen und Experimente von E. Steinach*) ist schon viel geschrieben worden; insbesondere haben die Maskulierungs-, Feminierungs- und Hermaphrodisierungsversuche großes Aufsehen erregt. Es könnte daher unangebracht erscheinen, hier nochmals darauf zurückzukommen.

Indessen, woran es bisher trotz der zahlreichen Literatur gefehlt hat, ist erstens eine zusammenfassende Darstellung aller einschlägigen und angrenzenden Ergebnisse Steinachs, seiner Vorläufer, Mitarbeiter, Schüler und Nachprüfer. Zwar habe ich selbst eine solche Zusammenfassung bereits versucht (Kammerer 1918a); aber es geschah lediglich in detailloser Kürze und in Form fast unveränderten Abdruckes gemeinverständlicher Vorträge, die ich dem Wissenschaftlichen Verein zu Berlin und der Urania zu Wien gehalten hatte**).

Zweitens waren die Ergebnisse Steinachs und seiner Schule in ihren allgemeinbiologischen Rahmen einzustellen, sowie nach einzelnen ihrer universell-biologischen Probleme gesondert zu erörtern; auch diesbezüglich liegen Ansätze vor (Lipschütz 1918b, c), die mir aber ihrerseits eingehender Diskussion bedürftig erscheinen, ehe sie in ihrer jetzigen Fassung auf das Urteil der Biologen und Mediziner ausschlaggebenden Einfluß nehmen. Drittens war der gegnerische Standpunkt zu berücksichtigen und seinerseits den neuen Bestätigungen Steinachscher Ergebnisse und Folgerungen entgegenzuhalten.

Viertens — eine Spezialaufgabe für die gegenwärtige Stelle — war die Tragweite derselben Ergebnisse für die Heilkunde schärfer herauszuheben.

Ich gebe zunächst einen rein tatsächlichen Bericht über die Forschungsresultate, wie sie von Steinach gewonnen wurden, wobei ich mich ungefähr an die chronologische Folge ihrer Gewinnung halte.

I. Steinachs Untersuchungen über sekundäre Geschlechtscharaktere.

1. Nachweis präexistenter Geschlechtsmerkmale.

Steinach war (1894) der erste, der (zunächst beim Frosch) einwandfrei nachwies, daß die Erscheinungen der Brunst von der Geschlechtsdrüse bis zu einem gewissen Grade unabhängig sind, da sie — wenngleich schwächer als beim normalen Männchen —

---

*) Wien, Physiologisches Laboratorium an der Biologischen Versuchsanstalt der Akademie der Wissenschaften.

**) Ende 1919 ist in einem Schweizer Verlage unter dem Titel „Die Pubertätsdrüse und ihre Wirkungen“ das Erscheinen eines Buches von Alexander Lipschütz (Bern) zu gewärtigen, das dann wohl die ausführlichste Darstellung bisheriger Ergebnisse der durch Steinach erschlossenen Forschungsrichtung umfassen wird.

auch beim Kastraten jährlich zur Brunstzeit wiederkehren. Das innere Sekret („Hormon") der Geschlechtsdrüsen fördert zwar die Brunstmerkmale, denn der unkastrierte Frosch zeigt ja den Brunstzyklus ausgesprochener als der kastrierte; aber jene Förderung ist nicht derart, daß ohne sie die Brunstmerkmale überhaupt nicht existieren würden. Sie sind präexistent, nicht etwa von der Geschlechtsdrüsensekretion geschaffen, hervorgerufen.

Auch die Brunst von Rattenmännchen, die im Alter von 4 Wochen kastriert wurden, zeigt ähnliches: zur Pubertätszeit macht sich bei ihnen eine schwache heterosexuelle Neigung geltend: „es kommt zur sicheren Erkennung des brünstigen Weibchens, zum Verfolgen und Beriechen desselben und eine kurze Weile zum Spielen und Werben; doch fehlt jede Heftigkeit und Ausdauer des Triebes, es fehlt die Betätigung — die Erektionsfähigkeit und Begattung".

Später (1903) war Halban — an anderen Objekten, namentlich vergleichenden Befunden an Homo — zur selben Ansicht gekommen und hatte von einem „protektiven" Einflusse der Keimdrüsen auf die (auch bei Aplasie der Keimdrüsen vorhandenen und nach deren Wegfall in schwächerem Ausbildungsgrade bestehenbleibenden) Geschlechtscharaktere gesprochen.

Steinach widmete zuerst dem

2. Umklammerungsreflex der Frösche

sein Hauptaugenmerk als Kriterium des Erfolges seiner Operationen. Normale Froschmännchen haben zu gewissen Zeiten vor und während der Brunst (etwa von Oktober bis einschließlich März) den unwiderstehlichen Drang, alles fest zu umarmen, was ihnen zwischen die Vordergliedmaßen gerät, insbesondere, was die Brusthaut oder gar die Daumenschwielen berührt. Die Daumenschwielen fand Steinach diesbezüglich viel empfindlicher als die Haut über dem Sternum, deren Empfindsamkeit Goltz 1869 hervorhob. Auch bei Kastraten schwindet der Umklammerungstrieb nicht endgültig, sondern kehrt — gleichwie die Vergrößerung der Begattungsschwiele am Innenfinger — mit jeder Brunstperiode in leichterem Grade wieder.

Man kann ferner jenen Reflex jederzeit auch außerhalb der Brunstperiode hervorrufen durch Zerstörung der dafür verantwortlichen Hemmungszentren. Das kürzeste Verfahren ist Dekapitation ungefähr an der Grenze zwischen Mittelhirn und verlängertem Mark; die feinere Methode besteht in Exstirpation oder Kauterisation der die Hemmungszentren bergenden Teile am bloßgelegten Gehirn. Die Lokalisierung dieser Teile hat Langhans auf Steinachs Anregung hin untersucht: die Hauptzentren liegen in den distalen Teilen der Corpora bigemina und im Kleinhirn. Daß man bei normal brünstigen umklammernden Froschmännchen durch Anstich der Corpora bigemina die Paarung unterbrechen kann, hatte schon Tarchanoff beschrieben. Langhans fand aber auch, daß bei vorsichtiger Querschnittsführung durch das proximale Stück der Medulla oblongata oft eine Verstärkung

des Krampfes zu erzielen ist, so daß man zerstreute Zentren noch in der Oblongata annehmen muß, deren Verteilung sich individuell etwas verschieden verhält.

Zur Auslösung des Krampfes ist auch nach Langhans vorwiegend die Daumenschwiele befähigt: trägt man sie ab, so kann der Krampf nicht mehr entsprechend hervorgerufen werden; betäubt man sie mit 5 prozentiger Kokainlösung, so bleibt der Krampf bis zum Wiederaufhören der Kokainwirkung verhindert. Daher muß umgekehrt ein Dauerkrampf, eine lange künstliche Umklammerung zu erzwingen sein, wenn man die Daumenschwielen reizt, dabei aber das Hemmungszentrum vernichtet; man enthauptet also den Frosch, stillt die Blutung mit dem Thermokauter, faßt gleichzeitig die Daumenschwielen an, drückt sie und läßt sie wieder los: Folge davon ist ein langanhaltender Umarmungskrampf, fast ebenso kräftig wie bei der natürlichen Brunst. Entfernt man die Hemmungszentren behutsam unter Blutstillung, so vermag der dann länger überlebende Frosch — einem Weibchen aufgelegt — eine stunden-, zuweilen tagelange Umklammerung von normalem Aussehen zustande zu bringen. Aus den erwähnten Versuchen von Tarchanoff, Langhans und Steinach ergibt sich, „daß der Umklammerungsmechanismus des Froschmännchens außerhalb der Brunstzeit unter der Herrschaft eines Hemmungstonus steht, und daß die Grundbedingung für das Zustandekommen der natürlichen Brunst auf Herabsetzung, bzw. Sistierung dieses Hemmungstonus beruht“.

An diese Feststellungen nun knüpfen Steinachs Injektionsversuche an: in den Rückenlymphsack männlicher Froschkastraten, die zur Operationszeit keinerlei Umklammerungsneigung zeigten, wurde (nach der zuerst von Nußbaum 1909 geübten Methode) Hodensubstanz normaler Männchen, die ihrerseits regen Umarmungsreflex aufwiesen, eingespritzt. Nach 12—14 Stunden schon war auch bei den Kastraten die Umklammerung auslösbar. Nach 3—4 Tagen klingt die Auslösbarkeit langsam wieder ab, was durch Auswaschen des Lymphsackes mit physiologischer Kochsalzlösung beschleunigt werden kann. Durch eine zweite Injektion wird die Erscheinung von neuem, und zwar meist in gleicher Intensität, hervorgerufen. Auf anderen Reflexgebieten tritt dabei keine Steigerung der Erregbarkeit ein. Das Hodensekret entfaltet also eine elektive Wirkung auf die den Brunstreflex beherrschenden Zentralorgane. Da die Injektionen durchaus nicht unschädlich sind, darf man sie nicht zu oft wiederholen: Steinach machte die Erfahrung, daß die Tiere unter starker Verfärbung und ödematöser Anschwellung zugrunde gehen, wenn man zu viel Substanz oder zu häufig injiziert. Alle 10 Tage darf man aber ruhig injizieren, ohne die Tiere weiter zu schädigen, und erzielt dadurch bei ihnen — wohlgemerkt auch bei Kastraten — eine Ausdehnung der Brunst weit über die Zeit der normalen Brunstperiode hinaus: man erhält Tiere, die dauernd brünstig bleiben.

In bezug auf die Wirkung von artgleichem und artfremdem Hodensekret bestehen nur graduelle Unterschiede: man kann

durch Sekret von brünstigen Rana fusca-Männchen Umklammerung auch bei Rana esculenta-Kastraten erzielen, wenngleich schwächer.

Unter einer größeren Anzahl von Fröschen gibt es stets auch solche, die — obwohl sie keine Kastraten sind — dennoch zur fälligen Zeit nicht brünstig werden. Auch diese von ihm „Impotente" genannten Frösche behandelte Steinach (1910) durch Hodensubstanz-Injektionen mit dem Erfolg, daß nunmehr Umklammerungsneigung in noch höherem Grade hervorgerufen wurde als bei Kastraten (32 von 34 Versuchen positiv). Durch Injektion in entsprechenden Pausen kann die Impotenz dauernd aufgehoben werden.

3. Erotisierung des Zentralnervensystems.

In der Erwartung, daß der innersekretorische Stoff in gewissen Teilen des Zentralnervensystems angreift und aufgespeichert wird, hat ferner Steinach (1910) einer Serie von Kastraten und Impotenten Hirn und Rückenmark brünstiger Männchen injiziert, einer zweiten Serie das Zentralorgan von Kastraten, einer dritten dasjenige von Weibchen. Bei der ersten Serie trat starker Umklammerungstrieb ein. Zur Kontrolle injizierte Steinach des weiteren verschiedene andere Organextrakte, wie frischen Magen-, Muskel-, Lebersaft, sowie abgekochte Hodensubstanz. Der Erfolg war überall negativ. Nur Ovarialsubstanz vermag einen schwächeren und weniger auslösbaren Umklammerungsreflex zu erzeugen. Auch die Hodensubstanz selbst ist nicht zu allen Zeiten gleich wirksam: z. B. ist sie bei Männchen, die vor einer Weile Samen entleert haben, fast unwirksam.

Aus der vergleichenden Zusammenfassung von Injektionsversuchen mit Gonaden- und Zentralnervensubstanz, sowie Operationsversuchen an den nervösen Hemmungszentren ergibt sich nunmehr, daß die Ausschaltung der Hemmungen im gewöhnlichen Verlaufe durch die Brunstsubstanzen des Geschlechtsorganes zustande kommt; diese Substanzen werden zu gewissen Zeiten (den Brunstperioden) in vermehrter Menge erzeugt; sie gelangen auf innersekretorischem Wege ins Blut und werden im Zentralnervensystem gespeichert, wo sie an den hierfür verantwortlichen Stellen die dem brünstigen Amplexus entgegenstehenden Hemmungen aufheben. Was in der Natur zu periodisch vorbestimmten Zeiten geschieht, läßt sich im Laboratorium auch außertourlich erzwingen; und was hier durch Anstich, Kauterisierung und Dekapitierung auf mechanischem Wege geleistet wird, vollzieht sich durch die Injektionen auf chemischem Wege.

Außer auf den Umklammerungsreflex hat Steinach (schon 1894, dann 1910) auch auf die Brunstveränderungen der Samenblasen und Fingerschwielen beim Frosch makroskopisch geachtet. Qualitativ gilt für diese morphologischen Merkmale dasselbe wie für das physiologische Merkmal, das im Amplexus gegeben ist: in abgeschwächter Weise bleibt deren Brunstzyklus bei kastrierten Froschmännchen — vorausgesetzt, daß keine allzu abgemagerten Exemplare dabei unterliefen — erhalten;

doch bestehen hinlänglich deutliche Gradunterschiede in der Ausbildung von Samenblasen und Brunstschwielen bei Vollmännchen und Kastraten. Sowohl Kastraten wie Impotente können nun durch Hodenimplantationen und -injektionen ganz auf die Wachstumshöhe des normal geschlechtstüchtigen Froschmännchens emporgebracht werden. Nur quantitativ weichen Samenblasen und Begattungsschwielen vom Umklammerungsreflex ab, insofern ihr Anwachsen bei operativen Kastraten wie natürlichen Impotenten ein ungleich langsameres ist.

Aus der größeren Schnelligkeit, mit welcher — im Vergleiche zu den genannten gestaltlichen Brunstcharakteren — der Umklammerungsreflex nach Einverleibung von Hodensubstanz wiederhergestellt wird, hatte Steinach ursprünglich (1910) geschlossen. das Primäre sei immer die elektive Wirkung der Brunstsubstanzen auf die Zentralorgane, wo die Hemmungen beseitigt werden; es lasse sich vermuten, daß unter Vermittlung des Zentralorganes erst sekundär — vielleicht durch lokal vermehrte Blutzufuhr — das Wachstum der morphologischen Geschlechtsmerkmale angeregt wird. Das vom Brunstsekret sensibilisierte („erotisierte“) Zentralnervensystem wäre sonach ein Regulator, der zwischen aussendenden Drüsen (Gonaden) und Erfolgsorganen (physiologischen wie morphologischen Geschlechtscharakteren) eingeschaltet ist: deren Auslösung und Ausbildung geschieht durch innersekretorischen, nicht durch Nerveneinfluß; dieser spiele jedoch die Rolle eines ordnenden Vermittlers.

Auf Grund neuer (noch unveröffentlichter) Versuche über den Mechanismus der Hormonwirkung ist Steinach inzwischen anderer Ansicht geworden. Die Deutung, womit Steinach die Langsamkeit der Reaktion morphologischer Brunstcharaktere darauf zurückführte, daß diese im Gegensatze zu den physiologischen Brunstcharakteren erst von der vasodilatorischen Wirkung des erotisierten Nervensystems aus gefördert werden können, läßt sich darnach nicht mehr aufrecht erhalten. Überdies zeigten Transplantationen der Brunstorgane (Brustdrüse des Meerschweinchens, Kaninchens ans Ohr — Ribbert, Pfister; Daumenschwielen des Frosches in die Nackengegend — Harms), daß sie unabhängig vom Ort, also unabhängig von bestimmten Gefäßen und Nerven zur fälligen Zeit hypertrophieren. Die Erotisierung des Nervensystems ist daher derjenigen anderer Organsysteme kaum über-, sondern nur beigeordnet; und überall greift das Hormon direkt an. Am Zentralnervensystem beseitigt es die Hemmungen, welche bis dahin das Inkrafttreten psychischer Brunsterscheinungen hinderten; andere Organsysteme bringt es in seiner Eigenschaft als „formativer Reiz“ zur Hyperämie und erhöhtem Wachstum. Dort äußert sich die Erotisierung als Geschlechtstrieb mit seinen motorischen Begleitphänomen (eben direkten Exponenten des Nervenapparates); hier als Wachstum der sekundären Geschlechtscharaktere. Daß letzteres einen trägeren Gang nimmt, verrät nicht späteren Beginn, sondern nur die (im Vergleiche zu psychisch-physiologischen Effekten) notwendig größere, weil auf vielen Zellteilungen beruhende Langsamkeit des Wachstumsprozesses überhaupt.

4. Aufhebung der Kastrationsfolgen durch autoplastische Hodentransplantation.

Nicht bloße Injektionen von Stücken und Pressäften, sondern eigentliche Transplantation ganzer Hoden hat Steinach (1910) an 3—6 Wochen alten Ratten (Abb. 1) vorgenommen und diese Versuchstiere, die selbstredend vorher kastriert worden waren, zu voller Männlichkeit heranreifen sehen. Um das beurteilen zu lehren, seien zunächst die auffälligsten Kastrationsfolgen, die durch Hodentransplantation verhütet werden, aufgezählt (Abb. 2). Die Prostata ist bei kastrierten Rattenmännchen makroskopisch kaum mehr zu sehen, während sie normal (Abb. 3) eine große, lappige, perlgrau durchschimmernde und sekretreiche Drüse darstellt. Die Vesiculae seminales der Kastraten sind Miniaturgebilde, 4—5 statt 40 mm lang, leer und schlaff statt strotzend von gelbem, gerinnungsfähigen Sekret. Der Penis von Steinachs Rattenkastraten „ist kurz, dünn; an der Spitze tritt der weiße, fächrig Penisknorpel frei zutage; eine Eichel ist nicht angesetzt; die Spitze des Penis gleicht vielmehr einem Querschnitt, — in der Mitte der Knorpel, außen der rote, dünne Saum des unentwickelten Schwellkörpers. Der Penis des Normalen ist dagegen lang, dick, vorstülpbar; der Penisknorpel vollkommen umwachsen vom kräftigen Schwellkörper, der mit seinem abgestutzten Ende den eichelartigen Abschluß des Penis bildet".

Fütterung mit reifen Ratten-, im Notfalle Kaninchen- und Meerschweinchenhoden vermochte am Kastratenhabitus nichts zu ändern, trotzdem die Kastraten dieses Futter bald jedem anderen vorzogen.

Um so wirksamer war, wie erwähnt, die autoplastische Transplantation (Abb. 4): stets wurden beide, und zwar die ganzen Organe transplantiert; sie wurden in verschiedener Entfernung vom Becken und in verschiedener Lage an die Innenfläche der seitlichen Bauchmuskulatur geheftet. Solche Tiere besaßen nach Erreichung des geschlechtsreifen Alters vollkommen ausgebildete, mit ihren Sekreten gefüllte Prostatae und Vesicae seminales, normal gestalteten Penis samt Schwellkörper, Libido und Potentia coëundi et ejaculandi erwachte zum richtigen Termin und bestanden mit ganzer Kraft fort. Das Ejakulat besteht natürlich nur aus den Sekreten der genitalen Anhangsdrüsen; es enthält keine Spermien. Die an die Muskulatur angesetzten Hoden hatten sich an der fremden Stelle zumeist ganz schön entwickelt, waren nur infolge der Unterernährung etwas kleiner als bei gleichaltrigen normalen Tieren; aber ihr sonstiges Aussehen — Farbe, Spannung — blieb erhalten.

Bei 9 von 36 Tieren waren die Hoden etwas geschrumpft und kümmerlich, wogegen der Kopf des Nebenhodens sich vergrößert zeigte; bei diesen Ratten nehmen die Genitalorgane — Samenblasen und Prostata — eine Zwischenstufe von voller Männlichkeit und Kastratentum ein, den Penis ausgenommen, der auch hier ganz ausgebildet erscheint.

Da die Samenblasen schon in der 4.—7. Lebenswoche der Ratten

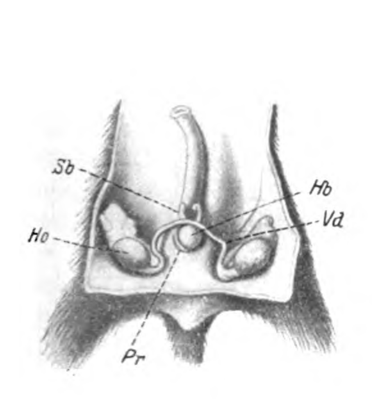


Abb. 1. Infantiles Rattenmännchen (1 Monat alt), Stadium der Operation. *Ho* Hoden (noch in der Bauchhöhle); *Vd* Vas deferens; *Hb* Harnblase; *Pr* Prostata; *Sb* Samenbläschen.

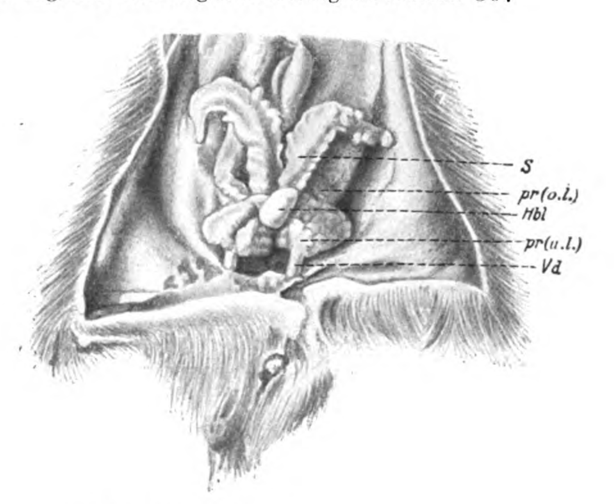
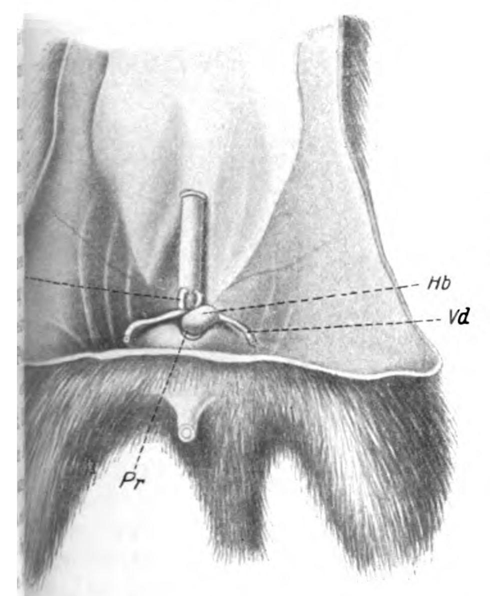


Abb. 3. Normales Rattenmännchen (8 Monate alt).
S Samenblasen; *Hbl* Harnblase; *pr* (o.l.) Prostata, obere Lappen; *pr* (u.l.) Prostata, untere Lappen; *vd* vas deferens.



[Ab]b. 2. Kastriertes Rattenmänn[ch]en (8 Monate alt), im Alter von [4] Wochen operiert. *Vd* Vas deferens; *Hb* Harnblase; *Pr* Prostata; *Sb* Samenbläschen.

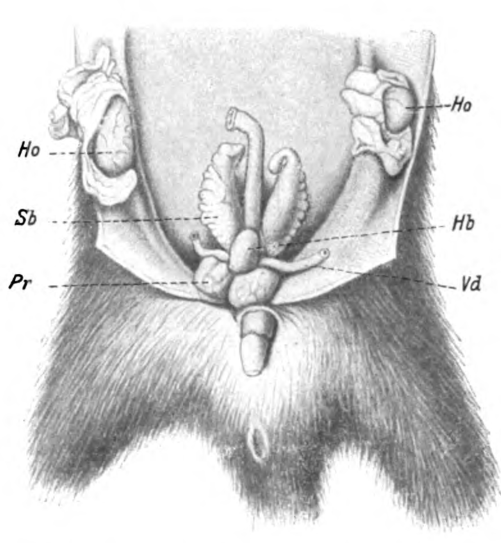


Abb. 4. Rattenmännchen (8 Monate alt), im Alter von 4 Wochen kastriert unter gleichzeitiger Verpflanzung seiner Hoden (*Ho*) an die innere Bauchwandung. *Hb* Harnblase; *Pr* Prostata; *Sb* Samenblasen; *Vd* Samenleiter.

(Abb. 1, 2 und 4 nach Formolpräparaten, Abb. 3 nach einem frischen Präparat Steinachs demonstriert dem VIII. Internat. Physiologenkongresse zu Wien 1910.)

merklich zu wachsen beginnen — zu einer Zeit also, um die von Spermatogenese keine Rede sein kann — war zu vermuten, daß das wirksame Sekret nicht von den generativen Zellen geliefert wird. Histologische Untersuchung der an fremder Stelle eingeheilten Hoden bestätigte diese Vermutung (Abb. 5): die spermatogenen Gewebe sind hier nicht zur Entwicklung gekommen; sondern die transplantierten Hoden verdankten ihr normales, pralles Aussehen nur den Leydigschen Zwischenzellen. Ja diese sind in den Transplantaten sehr stark gewuchert, also erheblich mächtiger entwickelt als in den gewöhnlichen Hoden. Sie allein scheinen also für sämtliche Erscheinungen der Geschlechtsreife und Brunst verantwortlich zu sein: Steinach nennt deshalb diesen für die innersekretorische Funktion spezialisierten Gewebsanteil die Pubertätsdrüse.

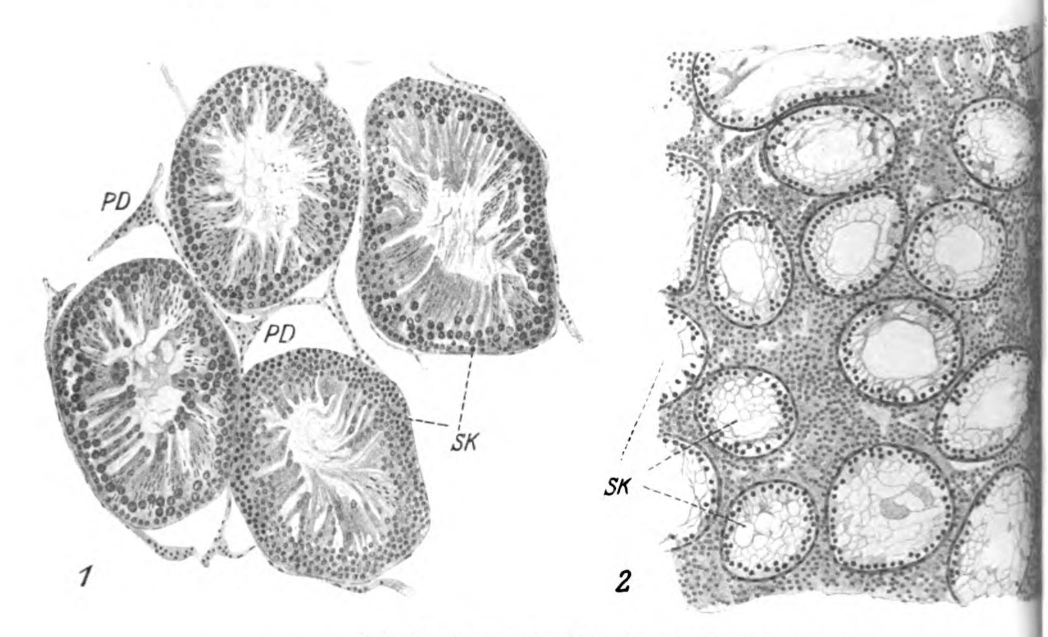


Abb. 5. Querschnitte durch Hodengewebe.
1 durch vier Samenkanälchen *SK* des normal wachsenden Hodens; 2 bei gleicher Vergrößerung durch ein Stück verpflanzten Hodens; *PD* Zwischengewebe („Pubertätsdrüse"). (Nach Steinach 1916).

Steinach ist später (1911, 1912, 1913, 1916) von der autoplastischen Transplantation — aufs selbe Individuum — zur homoplastischen — auf andere Individuen derselben Art — übergegangen und hat neben dem Hoden das Ovarium in seine Operationen einbezogen. Durch solche Erweiterung, die namentlich in betreff des schwer anwachsenden homoplastischen Hodens ansehnlichen Schwierigkeiten begegnete, wurde es Steinach ermöglicht, die Keimstöcke zwischen den Geschlechtern auszutauschen. Als erster Schritt zur Geschlechtsvertauschung gelang (1911, 1912)

5. die Verweiblichung (Feminierung)

männlicher Frühkastraten, wenn ihnen statt eigener oder fremder Hoden Eierstöcke eingesetzt wurden. Versuchsobjekte waren abermals Ratten (Abb. 6, 7, 10—14), ferner Meerschweinchen (Abb. 8, 9, 15, 16). Die Versuche waren derart angeordnet, daß stets gleichaltrige Geschwister ein und desselben Wurfes durch Parallelbehandlung zu Vergleichs- und Kontrollstücken gemacht wurden: bei Feminierungsversuchen mußte also jeweils eine Schwester und ein Bruder normal belassen, ein zweiter Bruder kastriert und als Kastrat belassen, ein dritter nach Kastration mit Ovarien versehen werden. Die Ovarien wurden bei Meerschweinchen und Ratten subkutan, bei letzteren auch subperitoneal eingenäht. Die meisten Ergebnisse lassen sich für Ratten und Meerschweinchen gemeinsam erörtern:



Abb. 6. Ratten-Männchen: oben normal; unten feminiert. (Nach Steinach 1912.)

Körpermaße (Abb. 6, 7 Ratte; 8, 9 Meerschweinchen). Die Männchen werden in allen Dimensionen größer als die Weibchen; die Kastraten beiderlei Geschlechtes unterscheiden sich darin von den Vollgeschlechtstieren wenig (Weibchen) oder gar nicht (Männchen). Der Eierstock aber übt auf das Körperwachstum desjenigen Individuums, in welchem er wächst und reift, einen hemmenden Einfluß aus: Weibchen wie feminierte Männchen erreichen weder die Gesamtgröße des Männchens und männlichen Kastraten; noch auch im einzelnen dessen Längenmaße. So ist die Interokulardistanz beim Bock eine breite, beim feminierten Männchen jedoch fällt diese Distanz der beiden Augen von der Mediane und voneinander ebenso schmal aus wie beim Weibchen.

Gewicht (Abb. 10, 11). Den ausgedehnteren Dimensionen des männlichen (auch kastrierten) Körpers entspricht natürlich seine größere

Masse, sein unter sonst gleichen Bedingungen erheblicheres Gewicht. Das feminierte Männchen aber bleibt um ebenso viel leichter als das Weibchen. Einige Dimensions- und Gewichtsverhältnisse sind folgender Tabelle zu entnehmen:

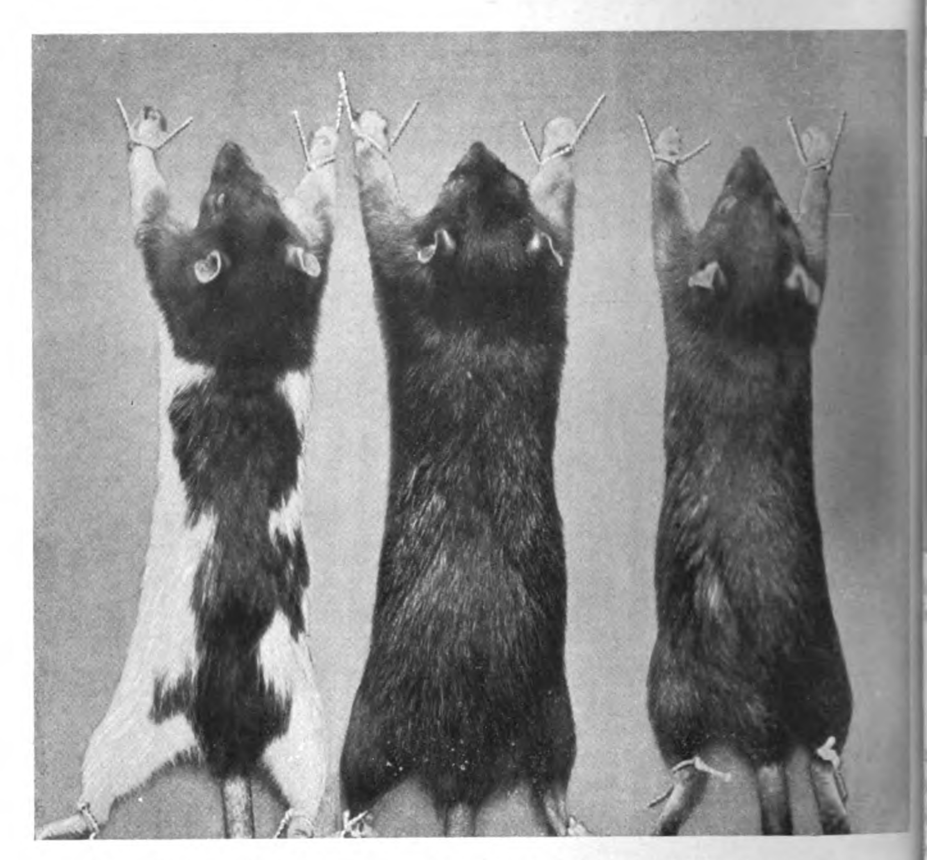


Abb. 7. Ratte, Feminierung; gleich alte Geschwister: links normale Schwester, Mitte normaler Bruder, rechts feminierter Bruder.
(Nach Steinach 1912, bzw. die linke Figur noch unpubliziertes Steinachsches Original.)

Feminierungs-Serie von Meerschweinchen.

Versuchstier	Gewicht g	Ohr-Distanz mm	Jochbogen-Distanz mm	Kopflänge mm
Normales Männchen	980	30	43	80
Normales Weibchen	808	21	40	72
Feminiertes Männchen . .	516	19	36	67

Skelett (Abb. 12—14). Aus den Dimensionsverhältnissen des Körpers in toto, woran ja die Skelettdimensionen bestimmenden Anteil haben, war schon zu entnehmen, daß auch das **Längenwachstum** der

Knochen sich an die aufgezählten Unterschiede hält: Förderung bei Männchen, Verzögerung und Hemmung bei Weibchen und feminierten Männchen. Besonders an den langen Röhrenknochen der Extremitäten ist dieses Verhalten, das in Steinachs Originalarbeit (1912) tabellen- und ziffernmäßig reich belegt erscheint, sehr auffällig. Dasselbe gilt vom Dickenwachstum: das Weibchen hat dünnere Knochen, daher im ganzen grazileren Knochenbau; darin kommt ihm abermals nur das feminierte Männchen gleich.



Abb. 8. Verweiblichungsreihe der Meerschweinchen, vier gleich alte Geschwister. Von rechts nach links: normaler Bruder, verweiblichter Bruder, normale Schwester, kastrierter Bruder.
(Nach Steinach und Holzknecht 1916.)

Fett. Die Geschlechter mit Einschluß der in ihrem Geschlechtscharakter umgewandelten Kastraten zeigen nicht nur im ganzen den wohl für alle Säugetiere gültigen Unterschied, daß die Fülle der Weichteile, die beim Manne hauptsächlich aus relativ fettarmer Muskulatur besteht, beim Weibe reichlicher durch Fettpolster erzielt ist; sondern darüber hinaus entwickelt sich bei feminierten Männchen in allen Einzelheiten der Lokalisation ein typisch weiblicher Fettansatz, so das mächtige Fettlager des Beckens.

Aus dem Verhalten der Körper- und Knochengrößen, der Körpermasse und dessen, was davon auf Fleisch und auf Fett entfällt, folgt gemeinsam, daß die feminierten Männchen nicht nur in ihren Dimensionen, sondern auch in ihren Proportionen restlos die Eigenart des Weibchens angenommen haben.

Haarkleid (Abb. 6—9). Das Männchen trägt lange, dicke, stellenweise geradezu borstige Haare, wodurch sein Fell rauh und struppig aussieht; das Weibchen besitzt kürzere, dünne Haare, sein Pelzwerk ist glatt anliegend und geschmeidig. Während der männliche Kastrat in der Struppigkeit seines Felles dem Bock nicht nachgibt, erhält der verweiblichte (ursprünglich männliche) Kastrat das glatte, weiche Fell eines weiblichen Volltieres.

Brustdrüsen und Brustwarzen (Abb. 15, 16, 21). Hier ist ein Unterschied zwischen Ratte und Meerschweinchen anzumerken: das Rattenmännchen besitzt keinerlei makroskopisch sichtbare Zitzenanlage; die Feminierung bleibt denn auch ohne wahrnehmbare Folgen für dieses Organ. Dagegen durchläuft die rudimentäre Mamma und Mammilla des Meerschweinmännchens unter dem Einflusse implantierter Ovarien je nach Dauer und Gelingen der Implantation alle Stufen von der

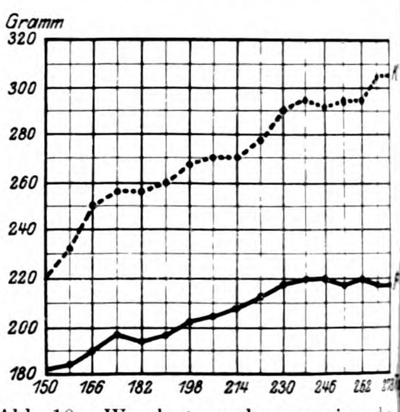


Abb. 10. Wachstumskurve eines kastrierten (K) und eines feminierten (F) Rattenmännchens: der Kastrat wächst schneller als das Eierstocksmännchen. 8 Monate nach Operation betrug der Gewichtsunterschied 86 g. (Nach Lipschütz 1914 auf Grund Steinachscher Ergebnisse

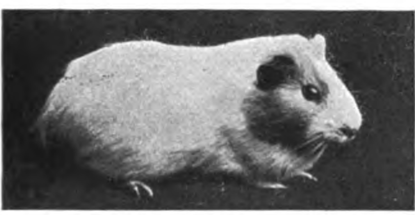








Abb. 9. Meerschweinchen, Verweiblichungsreihe; vier gleich alte Geschwister. Von oben nach unten: normaler Bruder, normale Schwester, kastrierter Bruder, verweiblichter Bruder. (Nach Steinach aus Lipschütz, Umschau 1914, Nr. 20.)

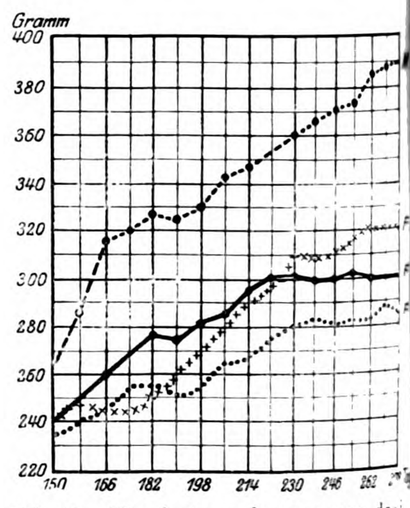


Abb. 11. Wachstumskurven von drei feminierten Rattenmännchen (FFF und eines normalen Männchens (M): alle vier Brüder des gleichen Wurfes; schon am 150. Tage wiegt der nicht kastrierte Bruder mehr als die Eierstocksmännchen, und nach weiteren 4 Monaten beträgt der Gewichtsunterschied mehr als 100 g. (Nach Lipschütz 1914 auf Grund Steinachscher Ergebnisse.

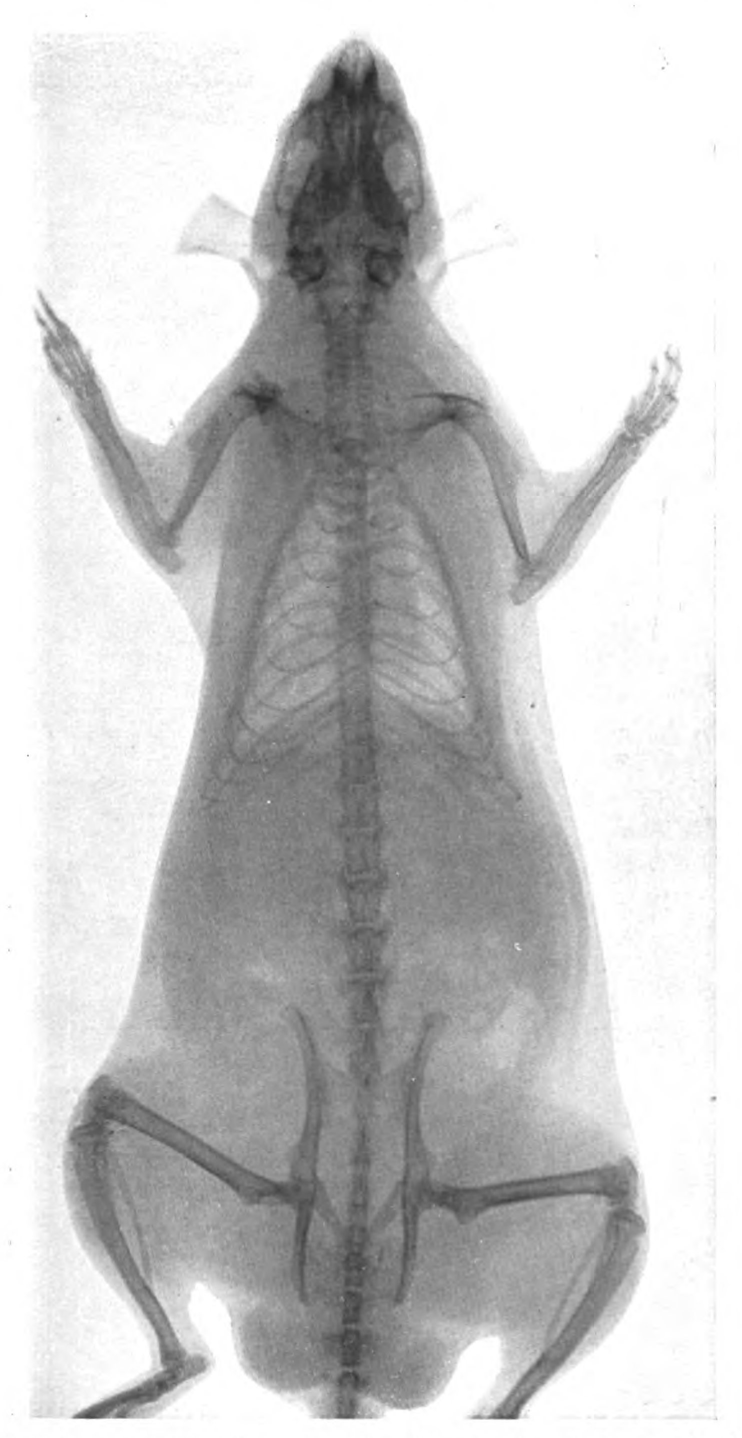


Abb. 12. Röntgenaufnahme eines normalen Rattenmännchens, Bruder des ♀ von Abb. 13. (Nach Steinach 1912.)

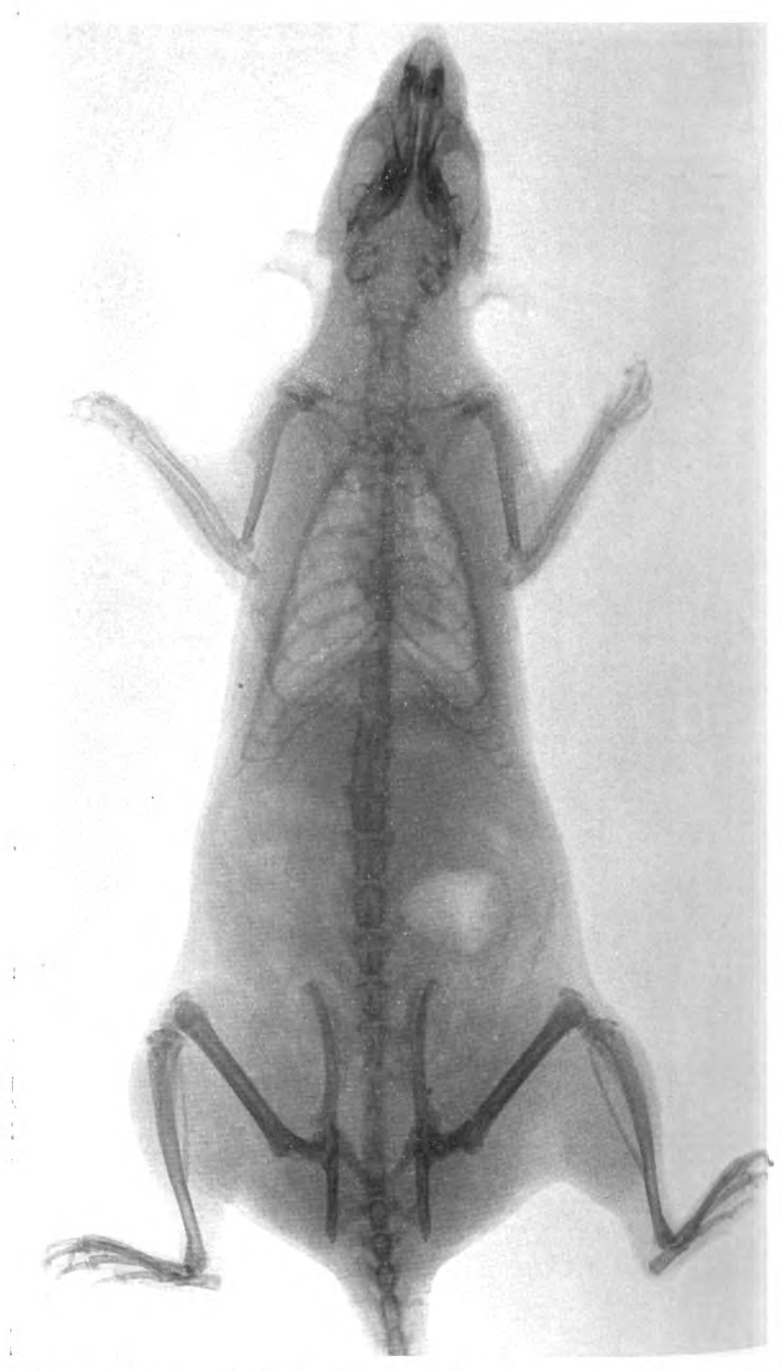


Abb. 13. Röntgenaufnahme eines normalen Rattenweibchens, Schwester des ♂ von Abb. 12.
(Nach Steinach 1912.)

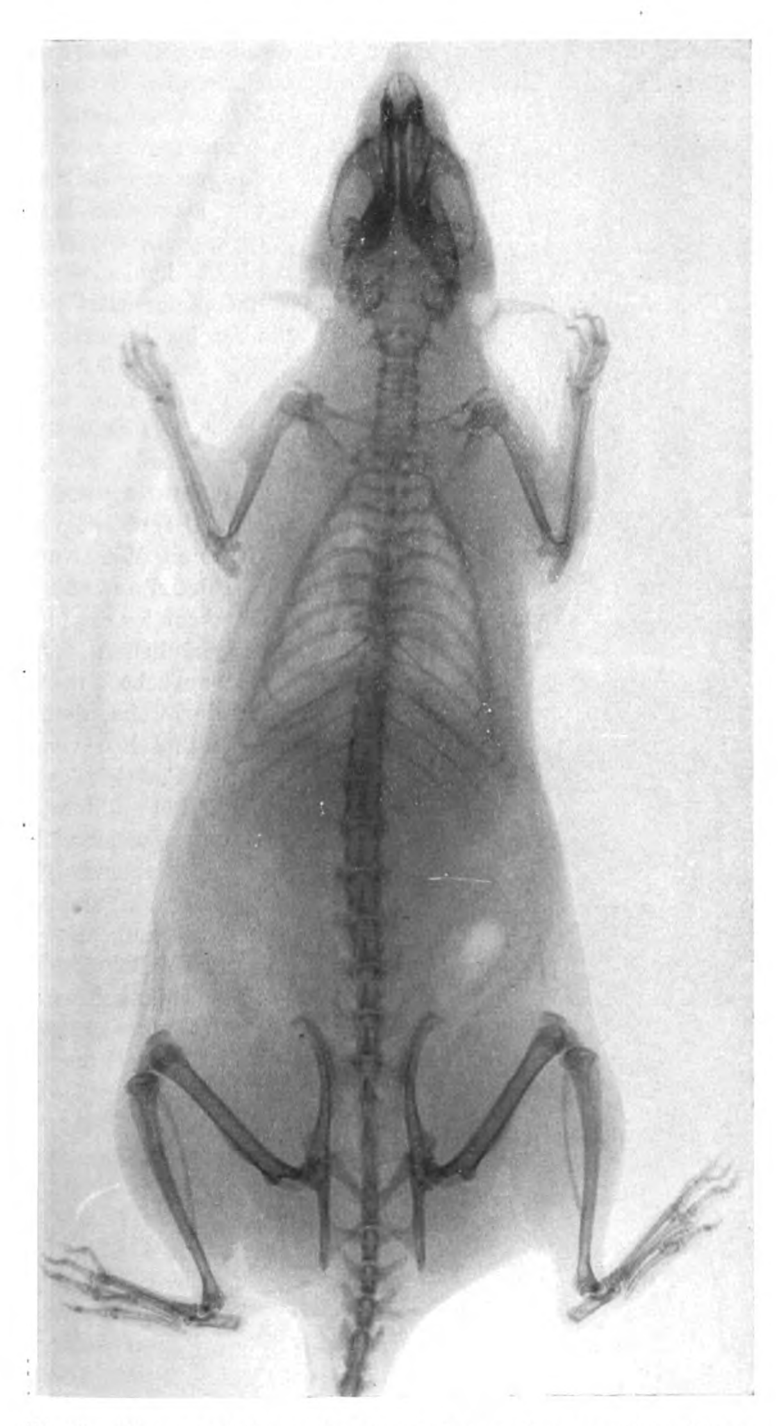
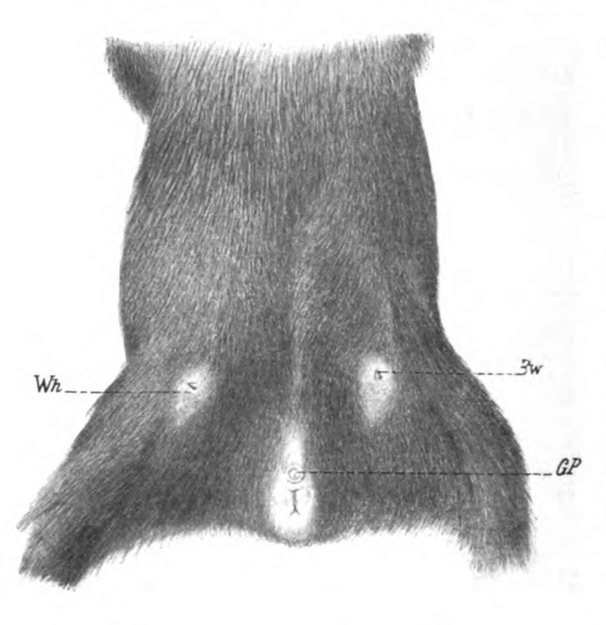


Abb. 14. Röntgenaufnahme eines feminierten Rattenmännchens.
(Nach Steinach 1912.)

Ausbildung wie bei jungfräulichen Weibchen bis zur Hypertrophie wie bei der säugenden Primipara. Beim echten Männchen und Kastraten klein, dürr, in einem blassen, beim Heranwachsen des Tieres sich mit Haaren bedeckenden Warzenhof gelegen, werden die Saugwarzen bei feminierten Männchen lang und dick, prall, der Warzenhof bleibt kahl, wölbt sich und pigmentiert sich, wird überdies hyperämisch, so daß seine Färbung jetzt von der Umgebung absticht. Der Infiltration und Hyperplasie, die man an den Brustorganen außen wahrnimmt, entspricht das innere Wachstum der Milchdrüse (Abb. 21): in der normalen Brust sogar des jungfräulichen Weibchens beansprucht noch das Bindegewebe, dessen lockere Maschen von reichlichen Fettläppchen erfüllt sind, den größten Teil des Raumes, während die drüsigen Elemente sich auf wenige Acini und Alveolen beschränken; die endentwickelte Brust des feminierten Männchens dagegen strotzt von Drüsenlappen und dichtgedrängten Ausführungsgängen wie Endkammern. Im optimalen Falle gedeiht diese Entwicklung der Brustdrüse bis zur Milchsekretion: das feminierte Männchen ist dann bereit und befähigt, Säuglingen Ammendienste zu erweisen (Abb. 16, siehe weiter unten, „Psyche").

Im Vergleiche zur Entwicklung der Brustorgane beim normalen



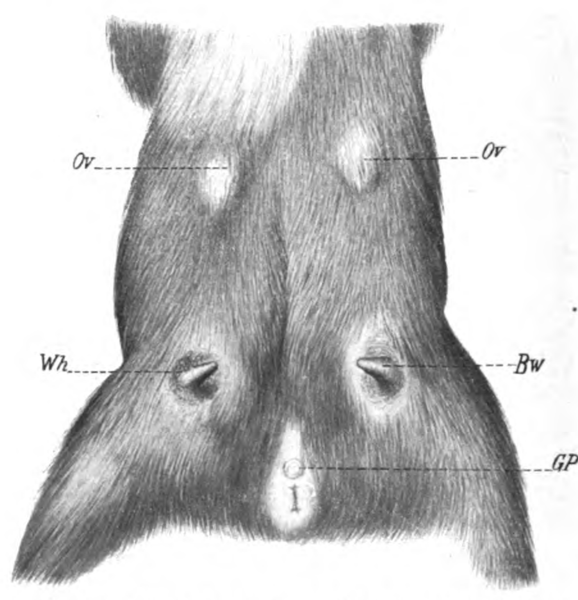
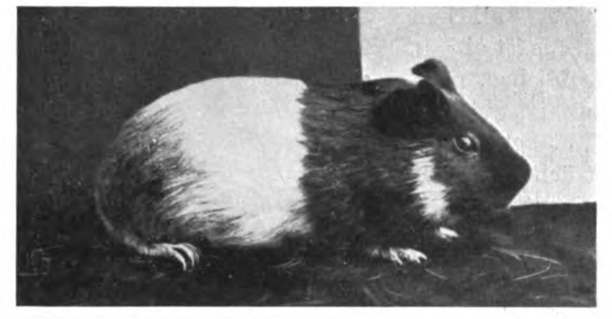
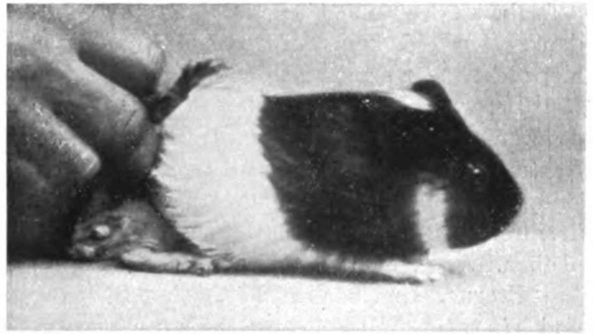


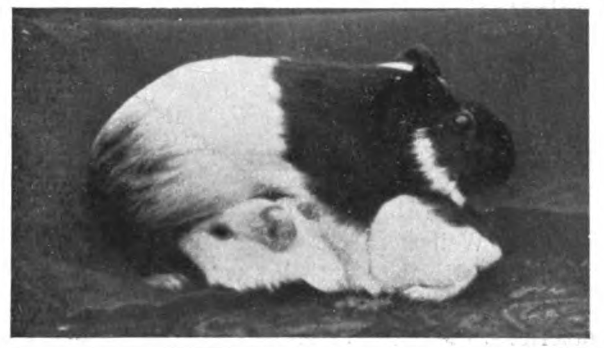
Abb. 15. Meerschweinchen, Brust- und Bauchansicht, oben eines normalen, unten eines verweiblichten Männchens.
Bw Brustwarze; *Wh* Warzenhof; *GP* glans penis; *Ov* die unter der Haut des verweiblichten Tieres eingeheilten Eierstöcke. (Nach Steinach 1912.)

Weibchen verläuft diejenige des feminierten Männchens sehr beschleunigt und erreicht den Maximalgrad der Ausbildung (Milchsekretion und Säugefähigkeit) ohne die beim Vollweibchen hier notwendige Voraussetzung, ohne Schwangerschaft und Geburt. Man darf daher das Ergebnis des Versuches — dasselbe gilt von den Dimensionierungen und Formwandlungen der übrigen Körperteile — schwerlich als einfache Umwandlung von Männlichkeit zu Weiblichkeit (Feminierung) bezeichnen, sondern muß es als Hyperfeminierung benennen: das feminierte Männchen ist sozusagen weibcher als ein Weibchen, ist ein „Überweibchen“; der Geschlechts-Dimorphismus hat seine normale Variationsbreite übertroffen; das Reaktionspendel hat über seine Amplitude hinausgeschwungen.

Genitalien. Inwieweit der **Penis** des Kastraten ein hypoplastisches Gebilde ist, wurde bei Besprechung der Kastrationsfolgen und







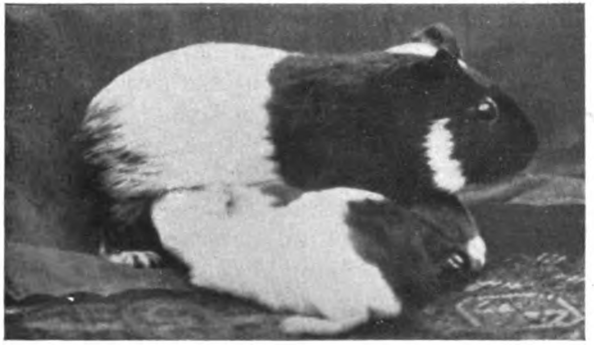


Abb. 16. Meerschweinchen, Säugefunktion des feminierten Männchens. Von oben nach unten: feminiertes Männchen, Demonstration seines Penis, dasselbe säugend (ein Junges), dasselbe säugend (zwei Junge). (Nach Steinach und Holzknecht 1916.)

ihrer Aufhebung durch Hodenimplantation oben bereits erwähnt. Der Penis ist aber in seinem Wachstum nach der Kastration nicht sofort stehen geblieben, noch weniger hat er sich zurückgebildet: er ist sogar noch ein wenig weitergewachsen; und nur, wenn man das Endstadium seiner Entwicklung mit dem des Vollmännchens vergleicht, ergibt sich ein beträchtliches Minus auf Seite des Kastratenpenis. Rückentwicklung im eigentlichen Sinne setzt aber (besonders auffällig bei der Ratte) erst ein, wenn der Kastrat mit Ovarien versehen wurde: „der Schlauch hat sich bis auf eine minimale, eben noch für die Harnentleerung genügende Öffnung zusammengezogen und die charakteristische Vorwölbung, welche derselbe an der Bauchfläche des Männchens bildet, ist gänzlich geschwunden". Der Penis kann dann auch nicht mehr vorgestülpt werden, „verdient hier nicht mehr seinen Namen und erscheint zu einer Clitoris reduziert".

Derartige Hemmungen treten bei Samenbläschen und Vorsteherdrüsen nur deshalb nicht in Erscheinung, weil diese Organe schon beim Kastraten teils winzig klein (Samenblasen), teils kaum mehr nachweisbar sind (Prostatae); sie sind zur Operationszeit noch so unentwickelt, daß in ihrem ferneren Schicksal Stillstand und Schwund ununterscheidbar bleiben.

Uterus. In einzelnen Fällen hat Steinach mit dem Ovarium Tube und ein Stück Uterushorn des spendenden Weibchens in die Bauchhöhle des Männchens verpflanzt. Die Schnittenden schließen sich. Im übrigen werden Tube und Uterushorn zu Organen von normaler anatomischer Beschaffenheit, — „so frisch, normal und reif, daß sich der Eindruck aufdrängte, es seien alle Bedingungen gegeben, um durch künstliche Befruchtung eine Schwangerschaft einleiten zu können". (Über den Uterus masculinus vgl. Herrmann u. Stein 1919.)

Psyche (Abb. 16). Das verweiblichte Männchen verhält sich sexuell wie ein Weibchen: des männlichen Triebes, auch der Rauflust gegenüber dem Rivalen, entbehrt es durchaus; dafür wird es von jedem unversehrten Männchen wie ein brünstiges Weibchen agnosziert (worin abermals die Hyperfeminierung zum Ausdruck kommt), umworben und besprungen, wobei es furchtsam davonläuft, sich zur Seite duckt, den aufdringliche Bewerber durch charakteristisches, schleifendes Ausschlagen mit der Hinterpfote zurückzuscheuchen sucht. Das gilt für Meerschweinchen wie für Ratten; bei letzteren kommt der „Schwanzreflex" hinzu, das (oft senkrechtes) Hochhalten des Schwanzes, das während der Verfolgung andauert und der Geruchsorientierung des Verfolgers dienen dürfte. Beim hyperfeminierten Meerschweinchen hinwiederum tritt der mit der Stillfähigkeit verbundene Ammeninstinkt (Abb. 16) dazu: es wird vom hungrigen Säugling sogleich als milchgebendes Tier erkannt und gesucht; es hebt sorgsam das Vorderbein, um dem Säugling bequemen Zutritt zum nahrungsspendenden Quell zu verschaffen; zugleich bietet es jede Vorsicht auf, den Säugling nicht zu drücken oder zu treten.

Das vollkommene Gegenstück zur Feminierung bildet die wegen geringerer Widerstandsfähigkeit der Hodentransplantate schwieriger, erst später (1913, 1916a) gelungene

6. Vermännlichung (Maskulierung)

weiblicher Frühkastraten, denen die Testikel eines zu diesem Zwecke kastrierten, gleichaltrigen Bruders subkutan auf die hyperämisch gemachte Bauchmuskulatur eingenäht wurden.

Körper und **Skelettmaße, Gewicht, Fettansatz, Behaarung** bedürfen nach der verhältnismäßig ausführlichen Darstellung, die sie bei Beschreibung der Feminierungsfolgen gefunden haben, nur noch einer kurzen, generalisierenden Erwähnung: von ihnen ist einfach überall das zur Feminierung Reziproke zu sagen. Die Geschlechtsunterschiede wurden dort im Detail angegeben und hinzugefügt, das feminierte Männchen

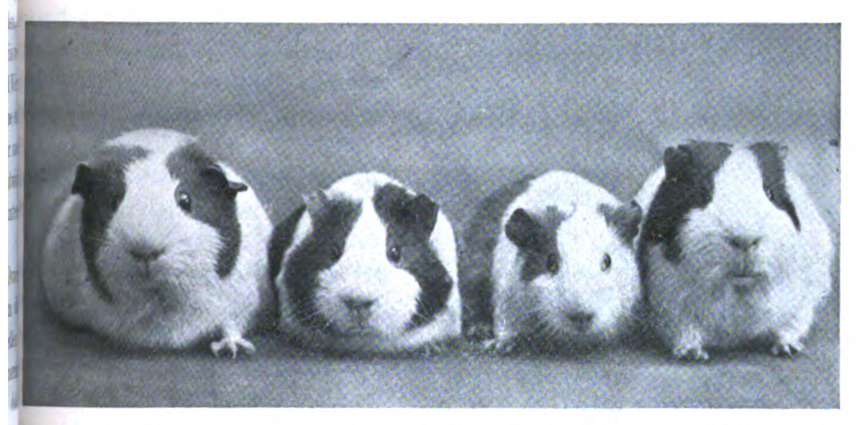


Abb. 17. Vermännlichungsreihe der Meerschweinchen, vier gleich alte Geschwister. Von rechts nach links: normaler Bruder, normale Schwester, kastrierte Schwester, vermännlichte Schwester.
(Nach Steinach und Holzknecht 1916.)

gleiche darin dem Weibchen, ja gehe über dieses in weiblicher Richtung noch hinaus. Für das maskulierte Weibchen braucht nun bloß festgestellt zu werden, daß es sich hinsichtlich seiner Geschlechtsmerkmale dem Männchen anschließt, aber dieses — nur eben in männlicher Richtung — ebenso übertrifft (Abb. 17, 18), wie das gut feminierte Männchen jedes echte Weibchen. Die folgende Tabelle veranschaulicht dies hinsichtlich einiger Details der Dimensionierung und des Gewichtes:

Maskulierungs-Serie von Meerschweinchen.

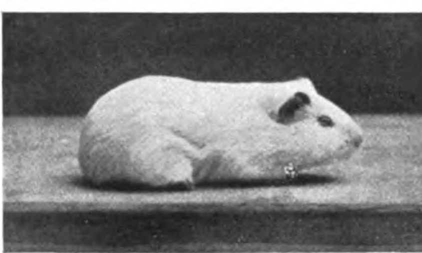
Versuchstier	Gewicht g	Ohr-Distanz mm	Jochbogen-Distanz mm	Kopflänge mm
Normales Weibchen	845	22	40	74
Normales Männchen	1002	31	43	81
Maskuliertes Weibchen . .	1200	33	48	87

Namentlich imponiert die wuchtige, plumpe Kopfform mit dem breiten Interokularraum (Abb. 17), das grobe, lange, struppige Fell

des maskulierten Weibchens. In jenem Abschnitt, der von den Ergebnissen der Mitarbeiter Steinachs handelt, wird näher auszuführen sein, daß die Clitoris (Abb. 19) des maskulierten Weibchens zu einem penisartigen Organ (Abb. 20) auswächst; der Scheideneingang verwächst beim maskulierten Meerschweinchen lose, bei der maskulierten Ratte fester. Der Geschlechtstrieb maskulierter Weibchen wird ausgeprägt männlich: sie unterscheiden sofort ein nichtbrünstiges von einem brünstigen Weibchen; sobald sie letzteres erkennen, lassen sie eigene Gurgellaute hören, mit denen der Bock jede Geschlechtshandlung — gleichviel ob Kampf oder Werbung — einleitet; dann verfolgen und beschnuppern sie das brünstige Weibchen unaufhörlich, umwerben und bespringen es leidenschaftlich. Setzt man gar ein Männchen in den Käfig, so wittern sie sogleich den Nebenbuhler, richten sich an ihm empor, sträuben das Fell, beginnen den Streit oder setzen sich mutig zur Wehr.







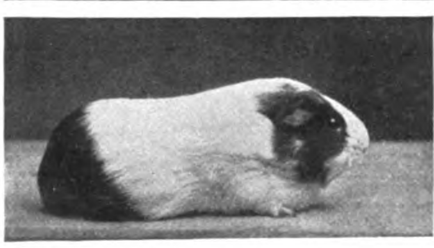


Abb. 18. Meerschweinchen, Vermännlichungsreihe; vier gleich alte Geschwister. Von oben nach unten: normaler Bruder, normale Schwester, kastrierte Schwester, vermännlichte Schwester. (Nach einem Original von Steinach.)

In Fällen, wo die beschriebenen Konsequenzen der Keimdrüsenverpflanzung etwa ausblieben — handle es sich nun um Eierstocks- oder Hodenverpflanzung, um versuchte Feminierung oder Maskulierung —, brachte die daraufhin vorgenommene Relaparotomie zutage, daß das Transplantat zugrundegegangen, die Operation also nicht gelungen war. So lieferten die negativen Fälle willkommene Bestätigung der positiven; aber auch planmäßig verschaffte sich Steinach dieselbe Kontrolle: entfernte er bei geglückter Feminierung und Maskulierung das Transplantat, so gingen dort die weiblichen, hier die männlichen Merkzeichen zurück, das Tier verwandelt sich in einen Kastraten. Manche der zunächst mißlungenen Fälle waren übrigens durch „Remaskulierung“, bzw. „Refeminierung“ einem nachträg-

lichen Gelingen zugeführt worden; und es verschlug dabei nichts, wenn die betreffenden Tiere im Kastratenzustande inzwischen völlig herangewachsen waren.

Die Feminierungs- und Maskulierungsergebnisse in ihrer Gesamtheit lassen ersehen, daß die Hormone der beiderlei Geschlechtsdrüsen in ihrer Wirkung auf den Organismus nicht identisch, sondern spezifisch sind („geschlechtsspezifisch" — Lipschütz). Manche Organe und Funktionen werden von den Gonadenhormonen gefördert, andere in ihrer Aus- und Durchbildung behindert: ersteres wird den der betreffenden Keimdrüse zuständigen (homologen) Geschlechtscharakteren zuteil, letzteres den unzuständigen (heterologen). Eben darin offenbart sich die Geschlechtsspezifität, daß diejenigen Organe und Funktionen, auf die der Hoden eine „protektive Wirkung" ausübt, vom Eierstock gehemmt werden (Skelett- und Totalwachstum, Penis), und umgekehrt vom Eierstock gefördert (Uterus, Mamma, Fettansatz), die vom Hoden gehemmt werden: die innersekretorische Wirkung der Gonaden ist also nicht sowohl eine spezifische, als eine antagonistische. Wir werden dieser Spezifität, genauer, diesem Antagonismus der Testikel-, bzw. Ovarialhormone einen besonderen Abschnitt widmen.

In der antagonistischen Wirkung inbegriffen ist diejenige der beiderlei Keimdrüsen aufeinander: Feminierung wie Maskulierung gelingen (zumindest auf dem Pfropfungswege) nur bei (männlichen resp. weiblichen) Kastraten; es ist aussichtslos, Eierstöcke auf ein Vollmännchen, Hoden auf ein nichtkastriertes Weibchen verpflanzen zu wollen. Die endemische Keimdrüse — von vornherein an der Quelle besserer Ernährung — verhindert durch ihr Hormon das Einheilen und Gedeihen der mit ihr konkurrierenden fremden Keimdrüse; daher muß jene zuerst entfernt werden, um dieser das Anwachsen und die Vascularisierung zu ermöglichen.

Ein Weg schien freizuliegen, um dem Wettbewerb zwischen Hoden und Ovarium die ungleiche Kräfteverteilung zu nehmen: Neutralisierung des Körpers — in seiner Eigenschaft als Nährboden der Pfropfstücke — durch Kastration. Wenn im Kastratenorganismus zweierlei Keimdrüsen — je eine männliche und weibliche — erst einwachsen müssen, so liegen die Ernährungsaussichten für beide gleich, und es ist Gelegenheit geschaffen, ihren Antagonismus in ein dynamisches Gleichgewicht zu bringen, das es jedem der Partner gestattet, seinen Lebensunterhalt zu finden, vielleicht einigermaßen behindert, aber wenigstens nicht vernichtet vom feindlichen Nachbar. Durch Befolgung der Neutralisierungsmethode gelang Steinach (1916a, b) die

7. Verzwitterung (Hermaphrodisierung)

junger männlicher Kastraten des Meerschweinchens. Ihre anatomische Beschaffenheit ist durch ein gleichzeitiges Nebeneinander männlicher und weiblicher Merkmale gekennzeichnet. Wenn man es als ein getrenntgeschlechtliche Individuen bindendes Gesetz aussprechen darf, daß jedes Geschlechtsmerkmal, welches bei dem einen Geschlecht

ausdifferenziert erscheint, beim jeweils anderen Geschlecht rudimentär bleibt: so erscheint der Zwitter jenem Gesetze nicht unterworfen. Bei ihm gibt es keine rudimentären Sexualabzeichen. Und zwar sind sinngemäß diejenigen Sexualattribute, welche eher dem Erscheinungs- und Verrichtungsbereiche des Männchens zugehören, beim Hermaphroditen wie bei einem Vollmännchen entwickelt; jene anderen Sexualattribute, die dem weiblichen Formen- und Funktionsgebiete zustehen, sind wie bei einem Vollweibchen entfaltet. Die kräftige, massige Statur des Männchens, seine überragende Körpergröße, seine lange, rauhe Behaarung, seine vorstülpbare, erigible Rute, der Besitz von Samenblasen und Vorsteherdrüsen kombinieren sich mit turgeszenten Brustwarzen und hyperplastischen Brustdrüsen, denen im Höchstfalle auch Sekretion reichlicher, fettreicher Milch beschieden ist.

Man wird das morphologische Verzwitterungsergebnis auch folgendermaßen ausdrücken dürfen: beim gonochoristischen Geschlechtsindividuum ist, wie erwähnt, eine fördernde Wirkung auf die homologen von einer hemmenden Wirkung auf die heterologen Geschlechtsmerkmale zu unterscheiden; beim hermaphroditischen Individuum entfällt letztere, die prohibitive Wirkung, und es bleiben nur protektive Wirkungen übrig oder erkennbar.

Die psychische Beschaffenheit der künstlichen Meerschweinchenzwitter bringt männliche und weibliche Symptome in ungleichzeitigem Nacheinander zur Geltung: Perioden weiblichen Trieblebens wechseln ab mit solchen männlicher Begierden: die weibliche Periode dauert 2 bis 4 Wochen, mündet in eine Übergangszeit geschlechtlicher Indifferenz und schlägt sodann in eine — die sexuell farblose Zwischenzeit eingerechnet — 2 bis 3 Monate währende männliche Periode um, die abermals durch eine indifferente Mittelphase in die weibliche Periode rückgeführt wird. Vielleicht ist die (bisher) ausschließliche Verwendung männlicher Kastraten für das zeitliche Vorwalten männlicher Instinkte beim Hermaphroditen maßgebend. Während der weiblichen Periode benimmt sich das Tier ganz als Weibchen, ist fügsam und furchtsam, wirklichen Weibchen gegenüber teilnahmslos; kommt seine männliche Stunde, so wandelt es sich zum mutigen, rauflustigen, gegenüber weiblichen Käfiggenossen auch sexuell angriffslüsternen Bock.

Es wäre irrig, wollte man zwischen körperlichen und seelischen Geschlechtsmerkmalen eine strenge Scheidung aufrichten, derart, daß erstere alle simultan, nur letztere sukzedan ins Spiel treten. Vielmehr wird das periodische Alternieren von einem Teil der morphologischen Geschlechtscharaktere erkennbar mitgemacht. So fallen die Perioden der Mammar- und Mammillarhyperplasie (einschließlich der Lactation) mit den Perioden auch psychisch weiblichen Reagierens zusammen. Ja, Steinach vermochte es, dieselben Schwankungen bis in diejenigen Elemente hinein zu verfolgen, die dafür offenbar die erste, ursächliche Instanz abgeben: bis in die Zellen der Pubertätsdrüse.

8. Reindarstellung der Keimdrüsen-Zwischensubstanz.

Es muß hier an einen Befund erinnert werden, der in seinen Anfängen schon vorlag, als es sich darum handelte, das präpuberal kastrierte Rattenmännchen durch autoplastische Wiedereinstellung seiner Hoden am Annehmen des Kastratenhabitus zu verhindern. Schon dort war erhoben worden, daß in den rücktransplantierten Testikeln keine Samenkanälchen und Samenfäden zur Entwicklung gelangten, dafür um so reichlicher Leydigsches Zwischengewebe. Dort konnte dies daran liegen, daß Hoden so jugendlicher Tiere — sie befinden sich zur Operationszeit noch nicht im Scrotum, sondern in der Bauchhöhle — noch kaum spermatogenes Gewebe enthalten; so mochte dessen Entwicklung als direkte Transplantationsfolge auch späterhin unterbleiben. Die transplantative Verwendung älterer Hoden erwies aber, daß die Entwicklung der Tubuli seminiferi und die Spermatogenese in ihnen nicht bloß ausbleibt, wenn sie im Operationsstadium noch ungeschehen war; sondern daß sie auch rückgängig wird, wenn sie bereits im Zuge war. Die Samenkanälchen werden enger, ihre Wandbekleidung aus Sertolischen Zellen ärmer, ihr Lumen verödet, da Samenzellen aller Reifestadien zugrundegehen. Der durch Zurücktreten des samenerzeugenden Gewebes geschaffene Raum wird von lebhaft sich vermehrenden Zwischenzellen ausgefüllt; das Transplantat ist geradezu auf dem Wege, eine Reinkultur interstitieller Zellen zu werden: die Hodentransplantation erzeugt eine rein hergestellte männliche Pubertätsdrüse.

Das Analoge tritt aber auch bei Eierstockstransplantation ein: die Follikel obliterieren: ihr Innenraum wird von Zellenmassen erfüllt, die anfänglich alle möglichen Übergänge von Granulosa- zu Luteinzellen erkennen lassen; ferner wachsen Zapfen von Thekazellen, gleichfalls in den Luteinzellentypus übergehend, gegen das Follikellumen vor. „Schmilzt die Hülle des Follikels ein, so ergießen sich diese Zellen ins Stroma, bilden teils dichte Lager, bald zerstreute Inseln und nehmen durch diese Verteilung erst den Charakter des Interstitiums an.“ Auch das verpflanzte Ovarium wird — wenngleich langsamer und unvollständiger als der verpflanzte Hoden — zur Reindarstellung einer (hier der weiblichen) Pubertätsdrüse. Also nicht bloß das spermatogene, sondern ganz allgemein das generative Gewebe wird zugunsten des interstitiellen Gewebes in transplantierten Keimdrüsen unterdrückt; da diese trotzdem ihre geschlechtsspezifischen Hormone aussenden, so müssen wohl die als Folge davon beobachteten, körperlichen und psychischen Sexualerscheinungen auf denjenigen Gewebsanteil der Gonade als auf ihren wahren Urheber zurückgeführt werden, der fast allein, dafür jedoch besonders reichlich in den Transplantaten übrig bleibt. Darin ist das Bild der bloßen, homologen Kastrationsaufhebung prinzipiell durchaus gleichwertig dem der heterologen Erotisierung (Feminierung, Maskulierung) und schließlich dem der Hermaphrodisierung.

Was vorhin über die periodischen Schwankungen bei Zwittern ausgesagt wurde, war noch dahin zu ergänzen, daß während der vor-

waltend weiblichen Erscheinungen die weiblichen Pubertätsdrüsenzellen in ihrem steten Antagonismus zu den männlichen die Überzahl und daher nach außen manifestierte Oberhand behaupten; während des Vorwaltens männlicher Erscheinungen umgekehrt. Besonders schön läßt sich dieses wechselnde Kriegsglück, das keines der kämpfenden Gewebe endgültig als Sieger oder Besiegten auf dem Plane läßt, verfolgen, wenn man die beiderlei Keimdrüsen so nahe nebeneinander einpflanzt, daß sie bei ihrem darauffolgenden Wachstum einander berühren, ja durchwachsen müssen; im Übergange vom Aneinander zum Ineinander bilden sie eine einheitliche Zwitterdrüse, einen Ovotestis (nur ohne Keimzellen, ohne ei- und samenführendes Gewebe), worin man die zelligen Elemente verschiedengeschlechtiger Herkunft histologisch sehr wohl unterscheiden kann.

Geschah jedoch die Auspflanzung der zwei Keimdrüsen in einiger Entfernung, so bietet ihr getrenntes Wachstum einen anderen methodischen Vorzug: es gestattet nach Belieben den einen oder anderen Bestandteil wieder zu entfernen und so die Probe aufs Exempel zu machen: nimmt man dem künstlichen Hermaphroditen (der ja ursprünglich aus einem männlichen Kastraten hervorging!) seine weibliche Pubertätsdrüse, so hören die mit Brüste- und Zitzenschwellung, allenfalls Milchabsonderung verbundenen Perioden weiblichen Lebens auf, — das Tier wird nunmehr in seinem ganzen Aussehen und Gehaben ein Männchen. Nimmt man aber dem Zwitter seine männliche Pubertätsdrüse so wird daraus ein feminiertes Männchen.

Die Erfahrungen über experimentelle Zwitterbildung und der Einblick in Wesen und Wirkung der Pubertätsdrüse legten theoretische und praktische Anwendung auf die Natur der Zwitter im allgemeinen wie der menschlichen im besonderen nahe. Die Unterscheidung von Reinzwittertum (Hermaphroditismus verus) und Scheinzwittertum (H. secundarius, Pseudohermaphroditismus) war fortan — wie aus anderen Gründen bereits Halban verlangte — hinfällig geworden: die „echten“ Zwitter sollten durch den Besitz von Zwitterdrüsen (Testikel und Ovarium in einem Organ) oder doch von beiderlei Geschlechtsdrüsen (Testikel und Ovarium nebeneinander) ausgezeichnet sein; die „falschen“ Zwitter sollten nur einerlei Geschlechtsdrüse besitzen, aber sekundäre Charaktere beider Geschlechter in beliebigen Kombinationen. Bei dieser Unterscheidung war jedoch die cytologische Zusammensetzung der Geschlechtsdrüsen-Zwischensubstanz, deren Funktion als „Pubertätsdrüse“ man nicht kannte (wenigstens nicht in der heutigen Vollständigkeit), unbeachtet geblieben. Von jetzt ab erscheint der Schluß gerechtfertigt: wo in irgendeiner Form Merkmale des anderen Geschlechtes gegenwärtig sind, da müssen auch demselben fremden Geschlecht angehörige Pubertätsdrüsenzellen gegenwärtig sein; denn nur zwischen diesen und allen übrigen Geschlechtsmerkmalen besteht ein ursächlicher (endokriner) Zusammenhang, nicht aber zwischen letzteren und den Keimzellen (Eiern, Spermien). Wenn im selben Individuum außer sonstigen, gegengeschlechtigen Merkmalen auch Ova-

testes (Ovar und Testikel kombiniert) oder wenigstens Ovar und Testikel superponiert angetroffen werden, so bedeutet das nur eine von den möglichen Zwitterkombinationen, — eine Stufe in der reichhaltigen Skala hermaphrodisischer Grade.

Im Wesen gibt es nur einerlei Hermaphrodismus: den echten, wo dem Vorhandensein weiblicher und männlicher Pubertätsdrüsenanteile im Interstitium der (gleichviel wie ansonst beschaffenen) Keimdrüse ein Vorhandensein weiblicher und männlicher Geschlechtsmerkmale am übrigen Organismus (einschließlich seines Funktions- und Instinktlebens) entspricht. Diese zwitterigen Merkmale können sich auf den generativen Anteil der Keimdrüse erstrecken, müssen es aber nicht; sie können sich auf zwitterige Ausbildung der genitalen Hilfsorgane (Ausführungsgänge, Anhangsdrüsen, Kopulationsapparate), der sekundären Sexualcharaktere (die mit Fortpflanzung und Zeugung als solcher nicht direkt zu tun haben), ja unter ihnen nur der psychischen allein beschränken. Histologische Untersuchung neuer Fälle hat bestätigt, daß ein irgendwie zwitteriger Organismus stets in einer zwitterigen Pubertätsdrüse seine organische Voraussetzung findet.

Es kommen also auch solche Fälle vor, wo die ganze Körperlichkeit des Zwitters normal erscheint (allerdings bis auf die erst mikroskopisch feststellbare Anwesenheit gegengeschlechtiger Pubertätsdrüsenzellen), und wo nur seelische Symptome, solche des Trieblebens, „verkehrt“ orientiert sind. Damit erscheint

9. Die Homosexualität

dem Begriff und Wesen des Zwittertums eingereiht, die sich im übrigen ja oft genug auch mit allerlei körperlichen Symptomen verbindet. Wo solche unauffindbar sind, war man geneigt, an rein und neu (durch verführende Gelegenheit, schlechtes Beispiel) erworbene Homosexualität zu denken, der jeder anlagenmäßige Rückhalt fehlte. Steinachs Entdeckung rechtfertigt einen derartigen Schluß nicht eher, als bis die scheinbar fehlende körperliche Anlage auch bei histologischer Prüfung vermißt worden ist. Die Mannigfaltigkeit der „sexuellen Zwischenstufen“ (M. Hirschfeld) beim Menschen — mit Einschluß des oft zu beobachtenden periodischen Neigungswechsels — fanden in den zahlreichen Abstufungen des Zwittertums, das durch Steinach auf experimentellem Wege erzielt worden war, ein vollkommenes Gegenstück: auch beim Meerschweinchenzwitter überwiegt in dem einen Falle „ein Zwittertum in den körperlichen Geschlechtsmerkmalen, in dem anderen Falle ein Zwittertum im psycho-sexuellen Verhalten“. So war nur noch ein kleiner Schritt erforderlich bis zur Überzeugung, die menschliche Homosexualität müsse heilbar sein.

Durch Steinach und Lichtenstern (1918) ist der Fall des zur Operationszeit 30jährigen Kanoniers W. V. — aufgenommen in die erste chirurgische Abteilung des Reservespitales Nr. 1 in Wien am 17. Mai 1916 — veröffentlicht worden. Seit seinem 14. Lebensjahre betätigte sich das Geschlechtsleben des Patienten in den Bahnen

passiver Päderastie (Narben im Rectum als Reste einer schweren Periproctitis); auch 4 von seinen 5 Geschwistern sollen — seiner Aussage nach — teils erwiesenermaßen (älterer Bruder), teils nach allerlei Anzeichen zu schließen (2 Schwestern, jüngerer Bruder) vom homosexuellen „Laster" nicht frei gewesen sein. Kurze Episoden heterosexueller lustloser Liebe (die längste dreiviertel Jahre andauernd) unterbrachen die homosexuellen Beziehungen.

Tuberkulöse Vereiterung der Hoden machte deren Entfernung notwendig; zum Teil war sie (linker Hoden) schon ein Jahr vor der neuen Operation vollzogen. Am 11. Juli 1916 wurde nunmehr durch Lichtenstern die Totalkastration und gleichzeitige Implantation eines Leistenhodens vorgenommen, der einem in derselben chirurgischen Abteilung befindlichen, sexuell normal beanlagten und befähigten Landsturmmann wegen schmerzhafter Einklemmung exstirpiert werden mußte. Der Leistenhoden wurde halbiert, die Hälften beidseits dem Musculus obliquus externus aufgenäht (einiges über die Technik siehe in unserem VII., wesentlich für den praktischen Arzt bestimmten Abschnitt).

Nach 12 Tagen stellen sich bei dem Kranken die ersten Erektionen ein; im Gegensatze zu früher beschäftigt sich aber sein Verlangen, seine Träume nicht mehr mit Männern, sondern mit Mädchen. Der aggressiven Form einer erwachenden Neigung zur Pflegeschwester muß entgegengetreten werden. Ein Testament, das der Kranke vor seiner Operation zugunsten eines Freundes abgefaßt hatte, vernichtet er jetzt. 6 Wochen nach Operation erfolgt der erste Coitus; in den darauffolgenden Monaten entwickelt sich normaler Geschlechtsverkehr unter großer Befriedigung und Glücksgefühl. Vermehrte Arbeitslust, besseres Gedächtnis kommen hinzu. Im Frühjahr 1917 verlobt, schon im Juni desselben Jahres verheiratet er sich; im November ein letztesmal einvernommen, sagte er aus, daß öfter normaler Verkehr statt hat und Rückfälle in den homosexuellen Zustand nicht vorgekommen seien.

Man wäre versucht gewesen, einzuwenden: nicht die chemische Einwirkung des implantierten Testikels, sondern die mit der ganzen Prozedur verknüpfte suggestive Einwirkung habe das Einlenken des irregehenden Triebes in die richtige Bahn durchgesetzt. Die Gunst vorliegenden Erstlingsfalles bietet aber Handhaben, jenem andernfalls berechtigten Einwurf zu begegnen: gerade der Typus des beschriebenen Patienten war nicht der des rein psychischen Homosexuellen. Sein weibliches Benehmen — nervös, kokett und dadurch unangenehm, Erröten und Augenniederschlagen beim Ausgefragtwerden über sein sexuelles Vorleben — war hier korreliert mit einer ganzen Reihe körperlicher Indizien des weiblichen Einschlages: vor allem wohlgeformter Busen, „von der Größe und Art einer mittleren jungfräulichen Brust", mit umfangreichen Warzenhöfen, rosafarbenen Zitzen; starke Fettpolster am Halse und besonders an den dadurch rund und breit ausladenden Hüften; schwache Behaarung, weibliche Haarverteilung (scharfe und geradlinige Abgrenzung der Schambehaarung gegen

die haarlose Nabelgegend, auf der Brust, Mamma und Linea alba keine längeren Haare), zarter schütterer Schnurrbart in dem weichgeformten Gesicht. Dieser ganze Symptomenkomplex — der körperliche wie der motorische und nervöse — ist nach der Operation geschwunden; hat männlichem Aussehen und Auftreten Platz gemacht.

Von der Gynäkomastie und den lokalisierten Fettlagern ist keine Spur zurückgeblieben (bloße Kastration hätte letztere eher sich verstärken lassen!); daher sind die Hüften schmaler und eckiger, die Brüste flach geworden, die Schambehaarung gröber und dichter und hat sich bis zum Nabel ausgebreitet; die Umgebung der Brustwarzen hat sich mit Haaren bedeckt; der Schnurrbart ist länger, die Armmuskulatur kräftiger geworden; die verlangten Aufklärungen erfolgen jetzt frei und offen, ohne Schamhaftigkeit. Was an diesem Zwitter weiblich war, hat der implantierte Hoden — genau so wie im Tierversuch — maskuliert.

Bei der Implantation war ein kleines Stück des dazu bestimmten Leistenhodens zurückbehalten und behufs histologischer Untersuchung konserviert worden: die Samenkanälchen erwiesen sich darin sehr verringert, die vorhandenen in Rückbildung begriffen: nur einzelne Kanälchen beherbergten Samenzellen und nur stellenweise normale, in der Mehrzahl untersuchter Stellen dagegen, wo sie nicht überhaupt geschwunden waren, stark veränderte mit atrophischem Kern; die Sertolischen Zellen unversehrt, die Leydigschen Zellen überwiegend normal, mancherorten ansehnlich vermehrt und in verschiedensten Altersstufen. Seiner vorwaltenden Gewebsbeschaffenheit nach ist der kryptorche Hoden eine männliche Pubertätsdrüse.

Auch der dem Homosexuellen entnommene Hoden wurde histologisch untersucht, und auch er besteht der Hauptmasse nach aus Pubertätsdrüsenzellen: von den gewöhnlichen Leydigschen Zellen des typischen Hodeninterstitiums weichen sie aber zum Teil nicht unerheblich ab: „sie sind durchschnittlich protoplasmareicher, größer; in ihrer Gestalt seltener rundlich, sondern mehr eckig, oft säulenförmig. Sie sind sehr häufig zwei- oder dreikernig (wie die Thekalutein- oder Luteinzellen). Das Protoplasma ist stärker färbbar, der Kern meist chromatinärmer. Schwächer gefärbte Leydigsche Zellen von normalem Aussehen finden sich nur vereinzelt“. Jene abweichend geformten Pubertätsdrüsenzellen dürfen wohl als weibliche angesprochen werden, die aus einem uns verborgenen Grunde bei der Geschlechtsreife — statt (wie normal) im männlichen Organismus von den männlichen Pubertätsdrüsenzellen verdrängt oder wenigstens bis auf ein Minimum zurückgedrängt zu werden — auf Kosten der letzteren an Menge und endokriner Aktivität gewonnen haben. Ihrer sezernierenden Tätigkeit ist die Ätiologie des Falles, ist die Homosexualität des ins sexuelle Zwischenreich verwiesenen „Mannes“ zuzuschreiben.

Am 25. Oktober 1918 führte Lichtenstern der Gesellschaft der Ärzte in Wien drei weitere homosexuell gewesene Masku-

lierte vor, deren Behandlung und Heilung im großen und ganzen ähnlichen Verlauf nahm. Abgesehen vom eigentlichen Homosexualismus wäre auch der von M. Hirschfeld so genannte „Transvestitismus“, der dem Homosexualismus nahe verwandt, doch wegen insuffizienten heterosexuellen Triebes (wenigstens in Fällen wie dem kürzlich von Lelewer beschriebenen) keineswegs untergeordnet ist, mit Hilfe der Steinach-Lichtensternschen Methode leicht und sicher heilbar.

II. Steinachs Vorläufer, Mitarbeiter, Nachuntersucher.

1. Untersuchungen über Geschlechtsvertauschung, die noch nicht Steinachs Initiative entspringen.

a) Transplantationsversuche an Wirbeltieren.

Bereits von Hunter (1780) wird — durch Prohaska, zitiert nach Biedl 2. Aufl. II 284 — berichtet: „idem illi quoque successit cum teste in ventrem gallinae posito“. Und bereits Mantegazza und Phillippeaux sollen (etwa 1861) Hennen zu Hähnen gemacht haben: die Originalstellen sind mir nicht zugänglich. Aus dem Jahre 1902 liegt eine Angabe von Foges vor, der auf vier junge Hennen Hahnenhoden übertrug. Bei zweien davon zeigte sich auffallend kräftige Entwicklung der Kämme und Bartlappen, so daß man sie darnach für Hähne halten mußte, während Federkleid und Sporen den Hennentypus bewahrten. Foges schrieb deshalb, und weil die Sektionsbefunde für das Erhaltenbleiben der verpflanzten Hoden ungünstig lauteten, seinem Ergebnis keinerlei Beweiskraft zu: diese beispielgebende Selbstkritik war seinerzeit auch wohlberechtigt; heute, da uns die Ergebnisse Steinachs an Säugetieren und die bald zu besprechenden Pézards und Goodales an Hühnern zur Verfügung stehen, ist es mehr als wahrscheinlich geworden, daß Foges ein Maskulierungsresultat — wennselbst noch minder vollständig und dauerhaft als späteren Experimentatoren — bereits vorgelegen war. Noch näher kommen wir der Wahrheit, wenn wir von einem Hermaphrodisierungsresultat sprechen: denn da die Totalkastration überaus schwer gelingt, laut sämtlichen Experimentatoren, die je damit zu tun gehabt, sehr oft Reste des Ovariums im Körper zurückläßt, verzichtete Foges darauf, der Hodenimplantation eine Kastration vorausgehen zu lassen. Das Persistieren des Hennenkleides und der Sporenlosigkeit wäre dann auf die verbliebenen funktionierenden Ovarien, das Wachstum des häutigen Kopfschmuckes auf die eingepflanzten Hoden zurückzuführen.

Einer der Ersten, der erfolgreiche Verpflanzungen isolierter Keimorgane auf das andere Geschlecht — und zwar von Ovarien auf männliche Tiere (Meerschweinchen) — vornahm, scheint Walter Schultz (1900, 1910) gewesen zu sein; doch beschäftigte er sich ausschließlich mit dem geweblichen Schicksal der Transplantate und macht keine Angaben darüber, ob sich an anderen Organen Erfolge einer etwaigen inneren Sekretion gezeigt haben.

Bei den sonst für derartige Versuche so geeigneten Wassermolchen (Tritonen) war Austausch von Keimdrüsen zwischen Männchen und Weibchen oder Erzeugung künstlicher Zwitter mit je einem Hoden und einem Eierstock von Herlitzka (1900) und Bresca (1910) unternommen worden; aber innerhalb etlicher Monate war das Transplantat ganz durch eingewuchertes Bindegewebe ersetzt oder nur in Form eines harten, funktionslosen Rudimentes erhalten geblieben. Männchen mit Ovarien gingen Bresca stets zugrunde; war somit die Geschlechtsvertauschung und Verzwitterung ganzer Tiere mißglückt, so gelang Bresca doch sozusagen die Maskulierung eines vom Weibchen auf das Männchen verpflanzten sekundären Geschlechtsmerkmales. Die gelbe Längslinie, die beim weiblichen Kammolch (Molge cristata) längs der etwas vertieften Rückenmitte verläuft, wurde abgetragen und auf der Rückenmitte eines Männchens angeheilt: zur Brunstzeit erhob sich daraus der typisch männliche, gezackte Kamm. Dies ist nicht etwa so zu erklären, als ob der Kamm einfach unter dem transplantierten Hautstreifen regeneriert wäre und letzteren vor sich hergeschoben hätte; denn Kontrollmännchen, denen nur die Haut längs der Rückenmitte abgeschabt, aber nicht durch andere ersetzt worden war, regenerierten zwar ein Narbengewebe, bekamen aber keinen Kamm mehr. Auch war an der gelben Farbe, die dem Transplantat sehr lange erhalten blieb, deutlich zu erkennen, daß es nicht etwa zugrunde gegangen und die dem Träger eigene Haut allmählich an dessen Stelle getreten war. Es hatte sich tatsächlich ein männlicher Rückenkamm — jedenfalls infolge der inneren Hodensekretion des Empfängers — aus dem von einer weiblichen Rückenlinie gelieferten Materiale herausgebildet.

Transplantation von Kaninchenhoden in kastrierte Häsinnen, die Bucura 1907 ausführte, endigte zwar im günstigen Falle mit Einheilung, ja Fortschreiten der Spermatogenese; aber die degenerativen Veränderungen des Genitaltraktes nahmen bei dem kastrierten Weibchen trotzdem ihren ungehemmten Verlauf; es unterblieb nur die bei wirklicher Kastration (ohne Reimplantation einer Keimdrüse) sonst so häufige Zunahme des Körpergewichtes durch Fettansammlung.

b) Die parasitäre „Kastration“.

Auf eine in der Natur vor sich gehende Feminierung machten Giard (1904), G. Smith (1906, 1910), Potts (1908, 1909) aufmerksam. Krabben werden häufig vom parasitischen Wurzelkrebs Sacculina heimgesucht; und als Folge davon verwandelt sich die Wirtskrabbe, falls sie männlichen Geschlechtes war, nach parasitärer Kastration in ein Weibchen, einschließlich Umwandlung der verödeten Hodenkanälchen in Eiröhrchen.

Als Ursache der sonst rätselhaften Erscheinung vermutet Biedl eine innersekretorische Wirkung des Wurzelkrebses, dessen kartoffelförmiger Außenteil nichts anderes ist als ein ungeheures, prall mit Eiern

erfülltes Ovarium. Indem ja nicht bloß Stoffe aus der Wirtskrabbe in den Parasiten, sondern auch aus dem Parasiten in den Wirt übertreten, wäre die Möglichkeit geboten, daß auf letzteren das Ovarium der Sacculina als weibliche Pubertätsdrüse einwirkte, nachdem zuvor die Wurzelausläufer der Sacculina das Hindernis des Krabbenhodens beseitigten. In der Tat hat Smith in den feminierten Krabbenmännchen der Fettreihe angehörige Produkte aufgefunden, die sonst nur im Weibchen vorhanden sind. Die sehr entfernte stammesgeschichtliche Verwandtschaft zwischen Krabbe und Sacculina brauchte dafür, daß sich das Ovarialhormon der letzteren erfolgreich an den Sexualorganen der ersteren betätigte, kein Hindernis zu bilden: wir wissen ja aus einer langen Reihe von Versuchen (nur beispielsweise denjenigen von Adler, Babák, Gudernatsch, L. Kaufman, C. O. Jensen, Romeis, Laufberger, Hanko, Nowikoff), daß die Spezifität endokriner Drüsenwirkung von der phylogenetischen Stellung derjenigen Organismen, von denen die Drüsen stammen und auf die sie angewendet werden, qualitativ fast unabhängig ist. Auch ein bereits besprochener (S. 304) Versuch Steinachs — Auslösung des Umklammerungsreflexes bei Rana esculenta durch Hodensubstanz von Rana fusca — gehört hierher, obschon ja die genannten Rana-Arten ungleich näher verwandt sind als Inachus und Sacculina. Ebenfalls machte Harms (1914) bei heteroplastischer Daumenschwielen-Vertauschung zwischen Rana fusca und esculenta zumindest keine schlechteren Erfahrungen als bei homoplastischem Austausch zwischen Rana fusca-Individuen.

Aber einiges andere bedarf noch der Aufklärung, soll Biedls Deutung sicher zu Recht bestehen. Erstens ist Sacculina kein reines Weibchen, sondern ein Zwitter, mag auch das Ovar den Hoden sozusagen unermeßlich an Ausdehnung übertreffen.

Zweitens hat parasitäre Kastration auch sonst und auch wo keine Pubertätsdrüse des kastrierenden Parasiten in Frage kommt — vielleicht infolge Schonung gegengeschlechtiger Anteile — mit der degenerativen und senilen Involution öfter das Gemeinsame, daß sie keine Neutralisierung, sondern Umschaltung der Geschlechtsmerkmale nach sich zieht. Hierher gehören namentlich noch die pflanzlichen Fälle von Maskulierung weiblicher Blüten (Lichtnelke Melandrium — Strasburger; Zea Mays — Iltis) durch Brandpilze, welche die Stempelorgane zerstören und dadurch das Wachstum von Staubblättern begünstigen, sowie Feminierung bzw. Hermaphrodisierung männlicher Blüten (Wolfsmilch, Euphorbia — Molliard).

Drittens sind Geschlechtswandlungen mehrfach bei nicht-parasitären und nicht-endokrinen Einflüssen, sondern rein mechanisch-operativen Eingriffen beobachtet (Blaringhem beim Mais, Braem beim Wurm Ophryotrocha, Janda und Tirala beim Wurm Criodrilus). Mit solchen Befunden nähern wir uns dem Problem der willkürlichen Geschlechtsbestimmung, die immerhin unter den niederen Tieren und Pflanzen ihre sichergestellten Erfolge aufzuweisen hat; uns kann das hier nicht näher beschäftigen. Wohl aber wäre noch der Befund von

Meyns anzuführen, der in sehr jungen Hoden von Rana, die er auf männliche Kastraten verpflanzte, die Ausbildung von Eiern verfolgte.

c) Transplantationsversuche an Insekten.

Knüpfen wir nochmals an den Fall der mit Sacculina behafteten Krebse an, so ergibt sich im Übergange zu anderen Gliedertieren, an denen Keimdrüsenaustausch mit großem technischen Erfolge unternommen wurde, die merkwürdige Tatsache, daß sie innersekretorischen Einflüssen irgendwelcher Art vollkommen unzugänglich erscheinen. Eine ganze Anzahl von Autoren (Oudemans, Kellogg, Meisenheimer, Regen, Kopec), deren Ergebnisse in vollkommenem Einklang stehen, hat bei geschlechtsdimorphen Insekten im Larvenstadium verläßliche Totalkastrationen vorgenommen, Kastrationsfolgen aber durchaus vermißt: abgesehen davon, daß die Kastraten natürlich unfruchtbar werden (trotzdem sie begattungsfähig und begattungslustig bleiben!), zeigt sich ihr physiologisches, instinktives, morphologisches Verhalten ganz unberührt. Daran ändert sich nichts, wenn — statt der entfernten homologen — sogar heterologe Keimdrüsen eingesetzt werden. Ja es ist nicht einmal die vorherige Kastration nötig, damit die fremdgeschlechtige Keimdrüse sich dauernd überpflanzen lasse; das Tier wird — seinem Organbesitz nach — ohne weiteres zum Zwitter, aber wiederum ohne den geringsten Eindruck auf andere Organe.

Alle aufgezählten Experimentatoren schließen deshalb auf Unabhängigkeit zwischen primären und sekundären Geschlechtsorganen bei den Insekten. Przibram meint vorsichtiger, vielleicht seien bei den Insekten keine dem Interstitium der Säugetiere entsprechenden Drüsen vorhanden, oder es liegen Pubertätsdrüsen anders lokalisiert, in anderen Körperteilen; möglicherweise auch (so füge ich hinzu) sind die wirksamen Substanzen von vornherein im Blut verteilt oder an bestimmten, uns noch unbekannten Stellen gespeichert. Noch könnte in Frage kommen, daß bei den kleinsten, der Operation zugänglichen Larven die innersekretorische Wirkung auf die Geschlechtscharaktere bzw. deren Anlagematerial schon zu weit vorgeschritten wäre, um an ihrer in Gang gesetzten Entwicklung eine Änderung zu gestatten; das entspräche den Bedingungen der post- statt präpuberalen Kastration bei den Wirbeltieren und würde ermöglichen, die Ergebnisse an Wirbeltieren mit denen an Insekten in Einklang zu bringen. Auch bei den Wirbeltieren nämlich gibt es etliche, sogenannte „unabhängige“ Geschlechtsmerkmale („konkordante“ Sexualcharaktere im Gegensatz zu den „sekundären“ nach R. Hertwigs Terminologie), die sich auch bei früher Kastration nicht mehr oder nicht wesentlich verändern. Zwischen ihnen einerseits, den leicht und stark beeinflußbaren „echt“-sekundären Charakteren gibt es alle Übergänge (vgl. auch Steinach 1910 und Lipschütz 1918 b).

Und wie ich schon 1912 auseinandersetzte, ohne daß die beiden Autoren bisher dazu Stellung nahmen, liefern doch auch die Gonaden-Tauschversuche von Meisenheimer und Kopec Anhaltspunkte dafür,

daß es im Insektenkörper Sexualorgane gibt, die nicht so durchaus unbeeinflußbar sind. Und zwar betrifft dies die konkurrierenden Primärorgane bei der künstlichen Zwitterbildung: setzte Meisenheimer Ovarien in ein (unkastriertes) Männchen, so degenerierten dessen Hoden, mußten sozuzagen den eingedrungenen Ovarien weichen, nur ihre Ableitungswege blieben erhalten und verwuchsen in manchen Fällen mit denen der eingebrachten Ovarien zu Zwittergängen. Und setzte Kopec Ovarien in männliche Raupen, so entwickelten sie sich zwar, aber das Gesamtorgan und die Ovula blieben klein, Zahl und Größe der Dotterkörner war geringer. Der Befund von Kopec ist also demjenigen von Meisenheimer reziprok, prinzipiell stimmt er mit ihm überein. Kopec erklärt ihn durch geringe Fettmenge im männlichen Körper und durch Platzmangel im schlanken männlichen Hinterleib oder von Muskeln erfüllten Thorax, — ob mit Recht, möchte ich dahingestellt sein lassen. Näher liegt mir die Annahme, als ob der Schluß zwischen Insekten und anderen Tieren (mit Einschluß anderer Klassen der Gliedertiere, siehe den Fall Krabbe-Sacculina!) bestünde eine unüberbrückbare Kluft in bezug auf die hormonale Funktion ihrer Geschlechtsdrüsen, durch solche Erfahrungen ins Wanken geriete.

Verhalte sich dies wie immer: jedenfalls läßt die Serie bisher besprochener Vorversuche erkennen, wie rege sich Biologen und Ärzte (unter ihnen noch besonders Halban) mit dem Probleme beschäftigten, das erst durch Steinach seine glückliche, unverlierbare Lösung fand, — mit der Frage: Wie wirkt die Geschlechts-(Pubertäts-) Drüse im gegengeschlechtigen Körper?

d) Parabiose.

Außer der am häufigsten geübten Methode der Geschlechtsdrüsentransplantation zählt zu guter Letzt die Aufeinanderpfropfung ganzer Geschlechtstiere („Parabiose") hierher. Nachdem Sauerbruch und Heyde nur die Verwachsung gleichgeschlechtlicher Individuen gelungen war, erreichte Morpurgo (1909) die Vereinigung junger weißer Ratten verschiedenen Geschlechts. Das Weibchen wurde 6 Monate nach der Vereinigung von einem anderen Männchen belegt, trächtig und warf 8 Junge, von denen es 4 zu säugen vermochte. Obwohl während der Schwangerschaft 4 Föten in der dem Männchen zugehörigen Hälfte der gemeinsamen Bauchhöhle zu tasten waren, zeigte sich dennoch kein Einfluß auf die Entwicklung der männlichen Brustdrüsen. Dagegen erschien das Männchen nach der Geburt stark ermattet, das Weibchen vollkommen munter. Morpurgo schiebt dies darauf, daß der weibliche Organismus besser an eine so plötzliche Blutdrucksenkung angepaßt ist.

2. Bestätigungen und Ergänzungen der Arbeiten Steinachs.

a) Ausdehnung auf weitere Organsysteme.

Hypophyse. Schleidt benützte (1914) Steinachsche Rattenwürfe, in denen immer neben einem normalen Geschlechtstier und einem

Kastraten auch ein oder mehrere feminierte oder maskulierte Geschwister vorhanden waren. Mit ihrer Hilfe waren Angaben von Fichera und Zacherl über Hypophysenveränderungen im Gefolge der Kastration nachzuprüfen; mit Hilfe derselben Rattenserien war ferner zu untersuchen, inwieweit diese Kastrationsveränderungen durch Wiedereinpflanzung einer homologen oder heterologen Keimdrüse aufgehoben werden können; endlich ob die Aufhebung der Kastrationsveränderungen durch den generativen oder interstitiellen Anteil der eingepflanzten Keimdrüsen erfolge.

In Übereinstimmung mit Zacherl fanden sich in der Kastraten-Hypophyse die eosinophilen Zellen vermindert, dafür eine in der Hypophyse sonst gar nicht vorhandene Art großer, blasiger Zellen mit meist zentral gelegenem, blaß gefärbtem Kern und feinkörnigem Plasma; Zellen, die bei älteren Kastraten viele kleine oder eine große Vakuole enthalten und dann zur Siegelringform der Fettzellen eine gewisse äußere Ähnlichkeit gewinnen. Hingegen unterschied sich die Hypophyse maskulierter und feminierter Tiere nicht von der normaler Geschlechtstiere. Nur alte Tiere, bei denen die Transplantation ein Jahr oder darüber zurücklag, hatten im Hypophysenrand einzelne der blaßkernigen Blasenzellen, teils mit kleinen, teils ohne Vakuolen. In solchen Tieren war jeweils eine der transplantierten Gonaden zur Resorption gelangt: die Menge erhalten gebliebenen Gonadengewebes scheint also der Hypophysenentartung proportional zu gehen.

Da die Gonadentransplantate sich zur Zeit der Hypophysenuntersuchung bereits zu „Pubertätsdrüsen" umgebildet hatten: — Hoden nur aus Leydigschen und Sertolischen Zellen, Ovarien nur aus atretischen Follikeln bestehend, deren Hohlraum von Luteinzellen erfüllt, und wo im Stroma Haufen großer, sukkulenter Zellen zugegen sind —, folgert Schleidt, daß es nur die Pubertätsdrüse der männlichen wie weiblichen Gonade sei, die das Erhaltenbleiben einer normal zusammengesetzten Hypophyse gewährleiste. Ob sich diesbezüglich Geschlechtsunterschiede, wenn auch nur gradueller Natur, nachweisen lassen; und ob diese bei den Kastraten mit umgeschalteter Sexualität ebenfalls zum Vorschein kommen: darüber spricht sich Schleidt nicht aus. Es darf also wohl angenommen werden, daß hier wie dort Geschlechtsunterschiede fehlen. Schleidt hat seine Befunde nur in einer kurzen vorläufigen Mitteilung niedergelegt; an ihrer eingehenden Beschreibung ist der junge, hochbegabte Forscher durch allzufrühen Tod verhindert worden.

Prostata. Lichtenstern führte (1916) Prostatektomien an geschlechtsreifen und infantilen Ratten durch, um die Angaben Serralachs und Parés nachzuprüfen, denen zufolge die Vorsteherdrüse endokrin die Spermatogenese beherrschen sollte. Nur beim infantilen Tier war restlose Entfernung der Prostata ohne die Reinheit des Befundes störende Nebenverletzungen möglich; auch ist sie auf transvesikalem Wege leichter und schonender ausführbar als auf dem (auch

beim Menschen häufig geübten und oft vom Potenzschwund gefolgten) perinealen Wege.

Die gelungene Total-Prostatektomie blieb folgenlos für die psychischen Geschlechtscharaktere (Wollen und Können) wie für die somatischen (Penisschwellkörper, Samenblasen, Leibesgröße); ebenso begann die Spermiogenese zur richtigen Zeit und hielt an. Letzteres gilt gleichermaßen für die prostatektomierten erwachsenen Tiere; das bei ihnen in einzelnen Fällen wahrgenommene Aufhören von Libido und Potenz ist Nebenverletzungen (Nervendurchschneidungen, Ernährungsstörungen) zuzuschreiben. Die Entwicklung der physischen und psychischen Geschlechtsmerkmale wird also durch Abwesenheit der Prostata nicht gestört; ebenso ist Wachstum und Tätigkeit der generativen wie interstitiellen Hodenelemente von der Prostata unabhängig.

Körpertemperatur. Im Verein mit Steinach und unter sorgfältiger Berücksichtigung der Schwankungen, die durch Körperbewegungen, tierische „Hypnose“ und Veränderungen der Außentemperatur entstehen, führte Lipschütz (1916/17) mit Hilfe eines gleichmäßig tief und stets zur gleichen Tageszeit in den Anus eingelegten Fieberthermometers Messungen aus, denen zufolge das Weibchen eine im Mittel um 0,6—0,7° höhere Körpertemperatur aufweist als das Männchen. Feminierte Männchen kommen aber darin dem Weibchen gleich.

Die Körpertemperatur des Weibchens wird schon durch seine bloße Kastration um 0,4° erniedrigt und dadurch der des Männchens ähnlich, während die Temperatur des kastrierten derjenigen des normalen Männchens fast gleich bleibt. Ein deutlicher Temperaturunterschied noch zwischen kastriertem und maskuliertem Weibchen hat sich nicht ergeben, bzw. die beim maskulierten Weibchen beobachtete Temperatursenkung von 0,1° ist möglicherweise innerhalb der Versuchsfehlergrenzen gelegen*). Folgende Tabelle stellt die Hauptergebnisse der Temperaturmessungen übersichtlich zusammen:

Nr.	Versuchstier	Zahl der gemessenen Tiere	Gesamtzahl der Messungen	Mittlere Körpertemperatur
1	Normales Weibchen	5	133	37,3
2	Kastriertes Weibchen	2	51	36,9
3	Maskuliertes Weibchen	1	25	36,8
4	Normales Männchen	3	73	36,7
5	Kastriertes Männchen	3	59	36,7
6	Feminiertes Männchen	2	68	37,2

*) Ich benütze die Gelegenheit, um einen diesbezüglich ungenauen Satz auf S. 67 meines Buches über „Geschlechtsbestimmung und Geschlechtsverwandlung“ (Wien 1918) im obigen Sinne richtigzustellen.

Die herb-ironische Kritik, die mein Buch seitens Lenz in der Münchner med. Wochenschr. (Nr. 33, 1918) erfuhr, ist ebenso einseitig wie unfachmännisch, über dies in demjenigen Punkt, wo er meine Anschauungen (alle anderen Punkte unberücksichtigt lassend) am meisten anfechten zu müssen glaubte, durch die Er-

Die Körpertemperatur zeigt also deutliche Geschlechtsunterschiede, und diese sind gleich anderen Geschlechtsmerkmalen von der Pubertätsdrüse abhängig.

Klitoris beim maskulierten Weibchen (Abb. 19, 20). Während, wie Steinach erwähnt, der Penis des feminierten Männchens (besonders des Ratten-, minder ausgesprochen des Meerschweinmännchens) sich zur Klitoris rückbildet, nimmt die Klitoris des maskulierten Weibchens in mehr oder minder deutlichem Grade ihr Wachstum nochmals auf und wird zu einem penisartigen Organ (Lipschütz 1916, 1918 a).

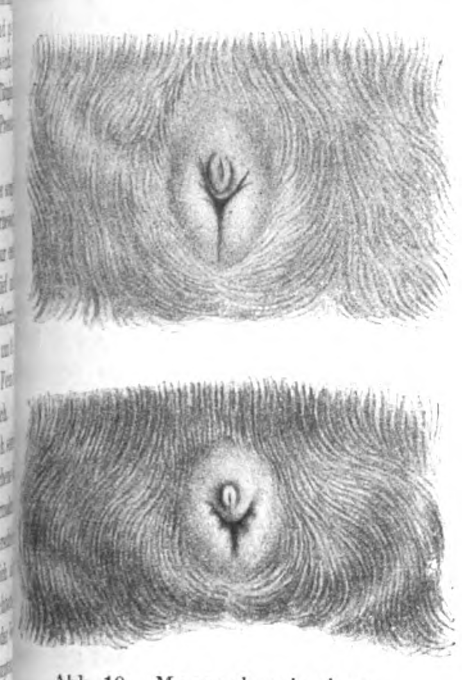


Abb. 19. Meerschweinchen, Geschlechtsgegend: oben eines normalen, erwachsenen; unten eines kastrierten Weibchens. Natürliche Größe. (Nach Lipschütz 1918a.)





Abb. 20. Meerschweinchen, Geschlechtsgegend eines maskulierten Weibchens, natürl. Größe. An Stelle des Urethralhöckers (Abb. 19) ein penisartiges Organ, oben in der Vorhaut verborgen; unten Vorhaut zurückgezogen, so daß die Λ-förmig zu einander geneigten Corpora cavernosa penis und daneben unterhalb die beiden Penis-Stacheln zum Vorschein kommen. (Nach Lipschütz 1918a.)

An Stelle des Urethralhöckers (Abb. 19), der beim normalen Meerschweinweibchen die makroskopisch nicht sichtbare Klitoris umhüllt und beim kastrierten Weibchen noch etwas kleiner wird (Abb. 19 unten), hängt beim maskulierten Weibchen ein weites Präputium vornüber (Abb. 20 oben). Zieht man diese Vorhaut nach rückwärts (Abb. 20 unten), so kommen zwei rote, platte, in Gestalt eines nach unten

---

eignisse bereits überholt gewesen (vgl. z. B. Münchener med. Wochenschr. 1918 Nr. 27, S. 743, 744). Lenz ist theoretisch derart voreingenommen, daß er der letzte war, dazu berufen, über meine Arbeit ein Urteil abzugeben.

offenen V zueinander geneigte Corpora cavernosa zum Vorschein, die sich nur durch geringere Länge (5—8 mm) von denen eines Männchens unterscheiden und sich aus den über der Harnröhrenmündung angelegten Klitoris-Schwellkörpern entwickelt haben. Ein Penisknochen ist makroskopisch nicht nachweisbar*). Zwischen den Schwellkörpern läßt sich die Harnröhrenmündung sondieren und, wenn man sie auseinanderbiegt sehen. Die Schwellkörper sind reichlich mit Präputialsekret bedeckt das hier wie beim männlichen Kastraten nicht abgestreift wird, weil die Schwellkörper im Unterschied vom normalen Männchen stets unter dem Präputium verborgen bleiben. Mit den Schwellkörpern des maskulierten Weibchens am Grunde verwachsen und ihnen auch in ihrem Verlaufe dicht anliegend sind zwei stachelförmige Gebilde, die den paarigen Penisstachel im Blindsack hinter dem Urogenitalgang des normalen Meerschweinchenpenis gleichgesetzt werden müssen. Sie sind kürzer, dicker als die Stachelorgane des normalen Männchens und abweichend (rötlich) gefärbt. Diese Stacheln stellen sonst ein nur dem Männchen eigentümliches Merkmal dar (Steinach); ihr Auftreten beim maskulierten Weibchen ist daher besonders bemerkenswert.

Beim frühkastrierten Meerschweinchen kommen Penisstacheln überhaupt nicht zur Ausbildung, obzwar der Penis des neugeborenen Meerschweinchens schon etliche Millimeter lang ist, bei Kastraten beinahe seine normale Breite, wennselbst bei weitem nicht seine normale Länge erreicht. Sogar beim feminierten Meerschweinchen (zum Unterschied vom feminierten Rattenmännchen) wächst der Penis noch ein Stückchen weiter, und erst ein Vergleich mit dem Kastratenpenis erweist seine erheblich geringere Länge und Breite. Beim Spätkastraten, dessen Penislänge nur wenig hinter der des normalen Männchens zurücksteht, sind dennoch die stachelförmigen Gebilde stark verkürzt.

Da es beim maskulierten Weibchen nur zur Ausbildung der Corpora cavernosa penis kommt, diejenige des Corpus cavernosum urethrae unterbleibt, so fehlt der Blindsack, worin die Penisstacheln für gewöhnlich liegen; daraus erklärt sich ihre abweichende Lage (ihr gemeinsamer Ursprung mit den Corpora cavernosa penis) beim maskulierten Weibchen. Daß dieses nur Corpora cavernosa penis bekommt, nicht aber ein Corpus cavernosum urethrae, steht im Einklang mit einem Befund von Tandler und Groß, wonach das Corpus cavernosum urethrae beim ausgewachsenen menschlichen Frühkastraten normal entwickelt, die Corpora cavernosa penis dagegen verkümmert sind. Nur letztere sind eben Geschlechtscharaktere, ersteres ist sexuell indifferent; ihre Sonderung kommt gelegentlich der Kastrations- und Transplantationsversuche mit Gonaden erst richtig zur Geltung.

Beim maskulierten Weibchen ist sonach ein verkürzter hypospadischer Penis zur Ausbildung gelangt: Lipschütz (1918a) macht hiervon Anwendung auf das natürliche Vorkommen der Hypospadie, die er durch nachträgliche (normale) Maskulierung eines Embryos erklärt, der zuerst einen

*) Vgl. die Anmerkung S. 334.

Anlauf zu weiblicher Entwicklung genommen. Der betreffende Embryo hatte einer zunächst vorwiegend weiblichen Pubertätsdrüse unterlegen, worin im späteren Verlaufe der Embryogenese männliche Pubertätszellen die Oberhand gewannen, aber nicht mehr ausreichten, um aus der schon in Bildung begriffenen Klitoris noch einen vollwertigen Penis umzubauen. Die Hypospadie wäre also eine Form des Hermaphrodismus, wohin sie schon Laurent (1896) und Sauerbeck (1909, 1911) gerechnet hatten; und zwar ein nur während des embryonalen Lebens bestehender Hermaphrodismus.

)) Ausdehnung auf andere Tierspezies und auf den Menschen.

Kaninchen. Nachdem Athias (1915, 1916) eine Wiederholung der Feminierungsversuche am Meerschweinchen, also an einem der von Steinach selbst bevorzugten Objekte, einschließlich der Milchsekretion des Eierstockmännchens geglückt war*), veröffentlichte Edm. Herrmann

*) Neuerdings hat Knud Sand (Pflügers Arch. 178. 1918. S. 1 bis 7) die Feminierungs-, Maskulierungs-, Hermaphrodisierungsversuche Steinachs an Ratten und Meerschweinchen — zum Teil noch ohne von ihnen Kenntnis zu haben, also unabhängig — wiederholt und vollinhaltlich bestätigt.

Eine von Sand angewandte Methode künstlicher Verzwitterung („Intratestikuläre Ovarientransplantation“) ergänzt Steinachs Befunde insofern, als Eierstocksgewebe, in die an zuständiger Stelle verbleibenden Hoden gepflanzt, daselbst gedeiht und seinerseits die Spermatogenese des Hodens nicht behindert.

Namentlich dieser Versuchsausfall führt Sand zur Ansicht, daß zwischen Ovarium und Hoden kein eigentlicher „Antagonismus“ bestehe, sonst müßten sie - ineinander gepflanzt — noch heftiger deletär aufeinander wirken, als wenn man eine fremde, heterologe Keimdrüse neben die eigene, homologe Keimdrüse setzt. In diesem Falle geht ja (ein von Sand ebenfalls bestätigtes Steinachsches Ergebnis) die fremde Keimdrüse zugrunde.

Statt des „Antagonismus“ nimmt Sand eine „atreptische Immunität“ des normalen Organismus gegenüber der heterologen Keimdrüse an und erklärt sie wie folgt: „In jedem Organismus finden sich gewisse für die Geschlechtsdrüsen notwendige Stoffe, die diese in möglichst weitem Umfang an sich ziehen. Die normal gelagerten, nicht transplantierten Gonaden haben die besten Aussichten, diese Stoffe aufnehmen zu können, weshalb heterologe (vielleicht auch homologe) in normalen Organismen transplantierte Gonaden nicht genug von diesen Stoffen bekommen können und daher zugrunde gehen. Homologe und heterologe, gleichzeitig an demselben Organismus transplantierte Gonaden können beide einwachsen, da sich ihnen einigermaßen die gleiche Möglichkeit darbietet, der Stoffe habhaft zu werden. Auch die von mir nachgewiesene Erscheinung, daß Ovarien bei Transplantation in die Testes hinein daselbst gute Entwicklungsmöglichkeiten finden, läßt sich wahrscheinlich durch eine derartige Theorie erklären, indem die für die Gonaden notwendigen Stoffe des normalen männlichen Organismus vielleicht eben in die Testes ‚magaziniert‘ sind und somit in künstlichen Ovotestes von beiderlei Gonaden verwertet werden können.“

Eine Abweichung zwischen Steinachs und Sands Hermaphrodisierungsresultaten würde noch darin bestehen, daß Steinach bei psychischen Geschlechtsmerkmalen der Zwitter periodisches Abwechseln, Sand dagegen permanentes Nebeneinanderbestehen doppeltgeschlechtlichen Triebes beobachtete. In der Beurteilung solcher Fälle ist jedoch Vorsicht geboten mit Rücksicht auf die Tatsache, daß hochgradig sexuell erregte Tiere (auch normale Männchen) bekanntlich — man denke nur an unsere Hunde! — zwischen den Geschlechtern kaum mehr

(1915) eine Abhandlung, worin er mitteilt, daß er aus Corpus luteum und Placenta einen Stoff zu isolieren vermochte, der einen Wachstums- und entwicklungsfördernden Einfluß auf das ganze Genitale ausübt und die Ausgestaltung spezifischer Geschlechtscharaktere begünstigt.

Durch Injektion dieses wirksamen Reizstoffes ist es Herrmann auch bei 8 Wochen alten männlichen Tieren (Kaninchen) gelungen binnen 10 Tagen die Mammae und Mammillae zur Entwicklung und Absonderung einer klaren Flüssigkeit, diese Organe also etwa auf die Entwicklungshöhe, die sie bei viel älteren, nämlich geschlechtsreifen Weibchen behaupten würden, emporzubringen. Das Präputium jener Tiere ist nach mehrmaliger Injektion stark angeschwollen und hyperämisch bis auf den Damm. Herrmann bildet dies ab, ebenso eine Ansicht der Unterseite des feminierten Kaninchenmännchens mit den saftstrotzenden, geröteten Brustwarzen und hochgewölbten Warzenhöfen. Vorherige Kastration der Männchen ist nicht einmal unbedingt notwendig, da die Injektionsmethode erlaubt, den Körper derart mit der wirksamen Substanz zu überschwemmen, daß sogar die antagonistische Hodensubstanz nicht dagegen aufkommt. Allerdings gedieh in diesen Versuchen die Mamma des feminierten Injektionsmännchens nicht bis zur Milchsekretion.

Herrmann schließt (1915) mit folgenden Worten: „Die eigenen Experimente, in denen wir in der Lage waren, die Brustdrüsen und die Brustwarzen bei männlichen kastrierten Tieren zur Entwicklung und zur Sekretion zu bringen und das von Steinach erzeugte Bild durch die Injektion der wirksamen Substanz zu reproduzieren, sind der direkte Beweis für die hormonale Abhängigkeit der Brustdrüse von der aus Corpus luteum und Placenta gewonnenen wirksamen Substanz.“

Herrmann und M. Stein erprobten (1916) denselben Reizstoff in seiner hemmenden Wirkung auf Hoden und männliche akzessorische Geschlechtsorgane: die Hoden der Ratten und Kaninchen, die mit Corpus luteum-Extrakt behandelt wurden, bleiben erheblich kleiner; die Spermatogenese verzögert sich. Bei fortgesetzten Injektionen bildet sich das generative Hodengewebe zurück, und schon gebildete Samenzellen gehen zugrunde. Auf Kosten der sich verengenden und in kompakterem Zwischengewebe zerstreuteren Samenkanälchen vermehren sich intercanaliculäre Bindegewebs- und interstitielle Zellen: das histologische Bild ist also ein ähnliches wie im transplantierten und röntgenbestrahlten Hoden; wenn trotz dieser gewucherten männlichen Pubertätsdrüse keine Förderung, sondern noch Hemmung des männlichen Genitaltraktes resultiert, so ist dies wohl auf die starke Gesamteinbuße an Hodengewebe (Rückgang der Hodengröße im ganzen) und in letzter Linie auf den übermächtigen Antagonismus zurückzuführen, womit das

---

einen Unterschied machen, sondern einfach alles bespringen wollen, was ihnen in den Weg läuft. Nur vielfältige Prüfung zu verschiedener Zeit kann über Art und Dauer des Geschlechtstriebes sichere Auskunft geben.

in den Körper gebrachte Corpus luteum-Hormon alles zurückdrängt, was der männlichen Sexualsphäre angehört.

Damhirsch. Versuche von Brandes (1914), die Keimdrüsen verschiedengeschlechtiger Damhirschgeschwister zu vertauschen, haben zwar noch keine wissenschaftliche Publikation erfahren; andererseits ist so viel (zum Teil Unrichtiges) darüber in die Tagespresse und von hier aus in wissenschaftliche Referate gedrungen, daß ich es nicht unterlassen möchte, an der Hand eines verläßlichen Zitates bei M. Hirschfeld (1917) und eines Briefes des Forschers das Wesentliche mitzuteilen. Hirschfelds Zitat lautet:

„Wir haben vor etwa einem Vierteljahr den Hoden eines Damhirsches in die Weiche eines weiblichen Damtieres eingepflanzt und dessen Ovarien herausgenommen und diese dann dem Hirsch eingepflanzt. Beide Tiere waren selbstverständlich noch ganz jung. Jetzt zeigt sich bereits bei beiden die Umwandlung. Das frühere Weibchen zeigt deutliche Ansätze zu einem Geweih, es zeigt den sonst nur dem männlichen Tier eigenen Adamsapfel, und vor allem fängt es auch an, zu springen, wie sonst nur die Hirsche tun. Umgekehrt läßt der frühere Hirsch jeden Geweihansatz vermissen, ebenso ist von dem Adamsapfel keine Spur zu sehen. Dafür sind aber sonderbarerweise schon die Milchdrüsen vorhanden, die bei den Weibchen erst entstehen, wenn Junge da sind."

Hierzu schreibt mir Herr Prof. Brandes, Direktor des Zoologischen Gartens in Dresden, freundlichst am 18. November 1917, daß die Damhirsche nicht mehr leben; die Schädel liegen vor, besagen aber zu wenig für die Veröffentlichung. Diese bleibt späteren Versuchen, die Brandes namentlich auch auf Löwen auszudehnen gedenkt, vorbehalten. Hirsche und Löwen sind — im Vergleiche zu Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen — insofern lehrreichere Objekte, als sie viel stärker ausgeprägte Geschlechtsunterschiede besitzen. Dafür besitzen freilich die Nager den Vorzug der schnelleren Vermehrung und leichteren Haltung in engen Unterkünften, vor allem schon der bequemeren Beschaffung. Beide Vorzüge — hochgradige sexuelle Verschiedenheiten und Leichtigkeit der Kleinzucht — finden sich nun aber vereinigt beim Haushuhn, dem vorläufig letzten Objekt, mit dem Geschlechtswandlungsversuche sich beschäftigten.

Huhn. Schroffer Geschlechtsdimorphismus und vorwissenschaftliche Kapaunschneiderei zu Gewerbszwecken wirkten zusammen, um das Huhn seit je zum Lieblingsobjekt von Kastrations- und Transplantationsversuchen zu machen. Der ersteren beflissen sich Hunter, Berthold, Vennerholm, Hanau, Hoffmann, Sellheim, Foges, Löwy, Walker, Smith, neuerdings Goodale (1913, 1916a) und Pézard (1914, 1915); der letzteren Hunter, Berthold, Foges, Guthrie, Davenport, Goodale (1916b); Injektion von Keimdrüsenextrakten in kastrierte Hühner betrieben Smith, Löwy und Walker, Verfütterung mit Ovarial- und Testikelsubstanz Löwy.

Die Ergebnisse sind nicht einhellig. Angehend die Kastrations-

resultate beim Hahn stimmen auffälligerweise gerade die ältesten (Hunter 1780) und neuesten (Goodale 1913, Pézard 1915) darin überein, daß die Kapaunisierung an den Mannesattributen des Hahnes nichts ändere: Hahn und Kapaun seien — von der Zeugungsfähigkeit und den häutigen Anhängen des Kopfes abgesehen — im Aussehen identisch. Auch Rieger faßt zusammen, daß beim Hahn keine irgend auffallenden Kastrationsfolgen zu bemerken seien.

Sellheim schließt sich diesen Autoren nur hinsichtlich des Federkleides und der Sporen an: diese können beim Kapaun sogar größer, jenes pflegt reicher, insbesondere die sichelförmigen Schwanzdeckfedern länger zu sein als beim Hahn, und ihre Mauserung sei und bleibe regelmäßig. Dagegen verbleichen und schrumpfen Kamm, Bartlappen und Ohrscheiben noch unter das bei Hennen übliche Maß. Der Kapaun ist im ganzen etwas kleiner, sein Kopf ist niedriger, sein Hinterhaupt flacher, sein Gehirn, Kehlkopf und Herz kleiner, Furcula und Sternum verbogen, der Brustkorb überhaupt enger und schmäler, das Kreuzbein schmäler und kürzer, das Sitzbein niedriger, das ganze Becken weiter, doch nicht hennenähnlich. Enorm ist beim Kapaun die Fettentwicklung. Im Gehaben hingegen glichen Sellheims Hahnenkastraten wiederum unversehrten Hähnen: sie krähten und kämpften wie diese und zeigten keine Spur von Brutinstinkten, wogegen Berthold und Hoffmann berichtet hatten, Kapaune seien feige, kämpften wenig oder gar nicht, bemutterten dafür Kücken gleich einer Glucke.

Foges bestätigt die meisten Angaben Sellheims, schränkt sie jedoch hinsichtlich Sporen und Sichelfedern ein, die ebenso lang wie beim Hahn, aber beim Kapaun auch kürzer sein können. Hähne tragen ferner ihren Schwanz emporgereckt, Kapaune mehr gesenkt; bei diesen besteht starker Fettansatz — eine uralt bekannte Kastrationsfolge, deretwegen die Kapaunisierung ja gewerbsmäßig betrieben wird —; ihre Stimme ist heiser, ihr Gang schwerfällig, watschelnd.

Die Widersprüche würden sich nach Sellheim, Hanau und Foges leicht daraus erklären, daß eine totale, wissenschaftlichen Forderungen genügende Kastration beim Hahn nicht eben leicht gelingt, andererseits das winzigste. zurückbleibende Hodenstück genügt, um die Hahnencharaktere teilweise zu konservieren und im Maße fortschreitender Regeneration des verbliebenen Hodenüberrestes immer besser wiederherzustellen. Vollends bei der Henne soll die Totalkastration nach Vennerholm, Sellheim, Hanau, Davenport wegen großer Ausbreitung und breiig-brüchiger Konsistenz des Eierstockes, laut Foges wegen Nähe der Vena cava inferior nahezu unmöglich sein. So günstige Objekte also die Hühner sind in Rücksicht auf die Beschaffenheit ihrer sekundären Geschlechtscharaktere, so schwierige Objekte sind sie in technischer Hinsicht.

Die ausführliche Gegenüberhaltung zum Teil unstimmiger Resultate war nötig, weil sie zur vorsichtigen Beurteilung der neuesten und für uns bemerkenswertesten Experimente von Pézard und Goodale sehr ins Gewicht fallen.

Goodale (1913) und Pézard (1914, 1915) haben nämlich sowohl Hähne als Hennen (Goodale 1910 mit ähnlichen Ergebnissen auch Erpel und Enten) total kastriert und darnach gefunden, daß die Hähne ihr Prachtkleid und ihre Sporen vollauf beibehielten; nur Kamm und Bartlappen verkümmerten. Da die Beobachtungsdivergenzen sich bei den vorhin aufgezählten Forschern gerade hinsichtlich des Federkleides und der Sporen in quantitativen Nebensächlichkeiten bewegen, im großen und ganzen aber eingreifende Unterschiede zwischen Hahn und Kapaun in bezug auf jene beiden Merkmale doch gleichfalls vermissen: so dürfen wir uns mit dieser Evidenz zufrieden geben und folglich als endgültiges Ergebnis akzeptieren, daß kastrierter und nichtkastrierter Hahn einander in Befiederung und Sporenbildung ziemlich gleichwertig sind.

Die Kastration junger Hennen in den Versuchen von Goodale und Pézard hat ergeben, daß nunmehr an ihnen das Hahnenkleid und die Hahnensporen zu voller Ausbildung gelangen. Pézard (1915) hat seine Kastrationsbefunde an Hahn und Henne zu folgender Anschauung vereinbart: die Kennzeichen des Hahnes erscheinen als geschlechtliche Kennzeichen nur deshalb, weil sie im Hennenkörper gehemmt sind. Wohl unterscheidet ihr Fehlen bei der Henne die Huhngeschlechter; aber dennoch sind die Hahnen- keine echten Geschlechts-, vor allem keine männlichen Charaktere, sondern ganz neutrale Speziesattribute. Hahnen- und Hennenkastraten werden einander zum Verwechseln ähnlich: sie stellen, worauf zuerst Tandler und Keller durch Vergleich kastrierter Rinder beiderlei Geschlechtes (Ochsen und Schnitzkalbinnen) aufmerksam machten, die ihrer Geschlechtlichkeit entkleidete Speziesform, die asexuelle Sonderform des Haushuhnes dar. Bei den Hennen ist diese Sonderform durch das Hormon des Eierstockes gehemmt; bedurfte also, um sich zu offenbaren, des Wegfallens der Hemmung, die im Eierstock verkörpert ist. Der Hoden dagegen übt von vornherein keinerlei hemmenden Einfluß aus (beim Huhn auch keinen besonderen fördernden; wenigstens nicht auf Befiederung und Bespornung): deshalb sind beim Hahn die Speziesmerkmale ohnedies vorhanden und von der männlichen Keimdrüse unabhängig; sie imponieren als „männliche“ Geschlechtsmerkmale.

Der neuerdings (1916) vorgenommene Feminierungsversuch Goodales gibt Pézard recht: Goodale kastrierte 3—4 Wochen alte Hähnchen und implantierte ihnen Ovarialstücke von Brutschwestern. Nun erst blieb — im Gegensatze zu den bloß kastrierten Kontrollhähnen — die Entwicklung der Hahnencharaktere aus: es entstand das Hennenkleid; und Sporen kamen nicht zum Vorschein, solange das Eierstockstransplantat am Leben und in Wirksamkeit verblieb. Der feminierte Hahn wurde von Kennern (Hühnerzüchtern) unbedenklich für eine Henne erklärt.

Neue Kastrationsversuche Goodales (1916) mit Hennen ergaben eine bemerkenswerte Komplikation. Die Vögel besitzen nur linkerseits ein Ovarium, das rechte ist bis auf einen manchmal nachweis-

baren Gewebsrest vollständig verkümmert. Nun erfuhr Goodale, daß etliche seiner kastrierten Hennen, die infolge Kastration Kleid und Sporen eines Hahnes angelegt hatten, nach abermaliger Mauserung neuerdings und allenfalls wieder nur vorübergehend im Hennenkleid erschienen. Bei solch wechselnden Kastratinnen war an derjenigen Stelle, die rechtsseitig dem (links gelegenen) Ovarium entspricht, ein Organ entstanden, das möglicherweise als gewuchertes Eierstocksrudiment aufzufassen ist. Zwar enthält es keine Eifollikel, ist aber wahrscheinlich aus weiblichen Pubertätsdrüsenzellen zusammengesetzt. Nach Wegfall des eigentlichen Ovariums kompensatorisch vergrößert, dürfte seine innere Sekretion imstande gewesen sein, die durch Kastration aufgehobene Hemmung des Hahnenkleides wenigstens vorübergehend wiederum einzuschalten.

Überblicken wir alle mit dem Haushuhn angestellten Versuche, so dürfen wir sagen, daß gegenwärtig die Parallele zu den Steinachschen Säugetierversuchen eine nahezu vollständige ist. In Gestalt des Goodaleschen Experimentes (1916b) liegt eine zweifelsfreie Feminierung vor; was Maskulierung anbetrifft, waren zwar Hodeninjektionen, die G. Smith (1910, 1911) an Hennen verabreichte, wirkungslos. Erinnern wir uns jedoch an den bereits S. 328 besprochenen Versuch von Foges (1902), der bei 2 Hennen im Gefolge von Hodenimplantationen ein auffällig kräftiges Wachstum von Bartlappen und Kämmen einsetzen sah, so werden wir zumindest von einem gelungenen Vorstadium der Maskulierung sprechen dürfen. Denn gerade die bezeichneten Hautanhängsel gehören nicht zu den indifferenten Merkmalen, die nach Kapaunisierung erhalten bleiben; sie sind echte männliche Geschlechts- und nicht bloß neutrale, in der Henne gehemmte Artmerkmale. Sie bedürfen des fördernden Einflusses durch das Hodenhormon; wenn es gelingt, just sie in hodentragenden Hennen zur Entfaltung zu bringen, so dürfen wir — mit einem ziemlichen Maß an Wahrscheinlichkeit — darin die partiell vollzogene Vermännlichung ersehen.

Dies bleibt zutreffend, trotzdem die Fogesschen Hennen infolge der unterlassenen Kastration eigentlich künstliche Zwitterbildungen darstellen; denn einige ihrer Merkmale sind ja trotzdem infolge des ihnen eingefügten Hodenmateriales maskuliert worden. Man sieht daraus zur Genüge, daß der Erotisierungsmechanismus dem der Säugetiere gleichwertig ist. Künstliche Zwitter in Fällen, wo die Kastration viermonatiger Hennen unvollkommen gelungen und gleichzeitig die Versenkung von Hodenstücken in die Bauchhöhle vorgenommen war, erhielt neuerdings (1918) Pézard. Da Steinach bei seinen Hermaphrodisierungen von neutralisierten Männchen ausging, hier aber zu gleichem Ziele von (unvollständig) neutralisierten Weibchen ausgegangen wird, bilden die ungewollten Verzwitterungen des Huhnes nicht nur ein Gegen-, sondern ein Ergänzungsstück zu den Experimenten Steinachs.

Die Aufklärung der Sexualverhältnisse beim Huhn bringt außerordentliche Vereinfachung, Vereinheitlichung unserer Erfahrungen über Kastration zuwege, die vielfach widersprechend lauteten. Bald

schien Kastration (1) wirkungslos, bald (2) mit Annäherung an den gegengeschlechtigen Typus verbunden, also an und für sich schon „Geschlechtsvertauschung" zu sein; bald wiederum mit Stehenbleiben auf infantiler Stufe bzw. Weiterbildung in kindhafter Richtung. Diesfalls wurde (3) eine asexuelle Sonderform erreicht, die männliche und weibliche Kastraten konvergieren, aber nicht in gerader Richtung, sondern in einer von der Mannes- wie Weibesform abweichenden Richtung zusammentreffen ließ. — Beim Hahn haben wir den Fall scheinbarer Wirkungslosigkeit auf manche Merkmale (Sporen, Befiederung); bei der Henne den Fall scheinbar direkter Näherung an das andere Geschlecht. Zahlreichere Beispiele, als wir heute vermuten, werden ebenso beschaffen sein, z. B. wenn kastrierte Rehricken ein Geweih aufsetzen. Von den an dritter Stelle charakterisierten Fällen (z. B. Rind nach Tandler und Keller) sind sie nur graduell unterschieden: beim Huhn beteiligt sich an der Konvergenz zur neutralen Sonderform im wesentlichen nur das eine Geschlecht (das weibliche); beim Rind sind beide ungefähr gleichmäßig mit Veränderungen beteiligt, die schließlich zur Sonderform hinführen. Dort ist der gemeinsame Kastratentyp in vielen Merkmalen identisch mit dem einen Geschlechtstyp (dem männlichen); hier liegt der Kastratentyp — zwar nicht in der Mitte — aber auf einem dritten Punkt, der sowohl vom Mann wie vom Weibtyp eine Strecke weit entfernt ist.

Analysierende Gedankengänge ähnlicher Art haben Lipschütz (1918c) ein „genetisches System der Geschlechtsmerkmale" aufstellen lassen, das ich in folgender Tabelle etwas modifiziert wiedergebe. Aus Gründen, die nach Lektüre des V. und VI. Abschnittes vorliegender Abhandlung klarer sein werden, ersetze ich Lipschützs Ausdruck „asexuelle Embryonalform" durch „neutrale Speziesform" und lasse keinerlei Geschlechtsmerkmale durch Wirkungen der Pubertätsdrüsen „entstanden", sondern nur (vgl. Abschnitt I, 1) an und für sich vorhandene Geschlechtsmerkmale „gefördert" oder „gehemmt" sein.

Demgemäß kann das System — seiner ganzen Anlage nach — nur quantitative Geschlechtsunterschiede in sich aufnehmen; mit Recht bemerkt aber Lipschütz, daß hier eben sämtliche Geschlechtsmerkmale inbegriffen sein dürften; auch solche, die als qualitative Unterschiede erscheinen, solange die Unzulänglichkeit unserer analytischen Methoden ein tieferes Eindringen verbietet. Hier wären dann die psychosexuellen Merkmale (Geschlechtstrieb, Brutpflegegewohnheiten usw.) ebenfalls eingeschlossen. Ferner müßten eigentlich die primären Geschlechtsorgane (Gonaden zusamt ihren Keimzellen) im System Aufnahme finden: bezüglich des Hodens geht es aus den Versuchen von Herrmann und M. Stein (S. 338), bezüglich des Eierstockes aus den sogleich weiter unten zu nennenden Beobachtungen Tandler-Kellers an Rinderzwillingen, sowie dem Verhalten des Bidderschen Organes der Kröten (S. 357), dem Transplantationsversuch von Meyns (S. 331) hervor. Die Vorbedingungen, unter denen planmäßige (S. 321) wie unabsichtliche (S. 342) Hermaphrodisierungen gelingen, manche Begleiter-

scheinungen der sonst wirkungslosen Insektenverzwitterung (S. 332), sowie die (S. 330) kurz zitierten Erfahrungen an Pflanzen und niederen Tieren (parasitäre Kastration mit Umbau der Keimstöcke verbunden usw.) legen es nahe, daß die primären Geschlechtsorgane, wie ihrem phylogenetischen Ursprung zufolge gar nicht anders zu erwarten, im Reigen der Geschlechtsunterschiede durchaus keine Sonderstellung einnehmen.

Das „genetische System“ von Lipschütz nimmt vorläufig folgende Gestalt an:

Geschlechtsunterschiede:	Beispiele	
	Männchen:	Weibchen:
I. Von der Pubertätsdrüse unabhängige Merkmale = solche der neutralen Speziesform (Uneigentliche „Geschlechts“-Merkmale)	Haarkleid des Meerschweinchens, der Ratte Federkleid, Sporen des Hahnes	Kopfanhänge der Henne (?)
II. Von der Pubertätsdrüse abhängige Merkmale (Eigentliche Geschlechtsmerkmale)		
1. Durch Wirkungen der Pubertätsdrüse gefördert	Penis Prostata Samenblasen Skelett- und Totalwachstum Körpergewicht Kehlkopf-Wachstum Geweih- „ Kamm- „ Bartlappen- „ Muskelgewebe	Uterus und Tube Mamma Mammilla Fettgewebe Körpertemperatur
2. Durch Wirkungen der Pubertätsdrüse gehemmt	Müllersche Gänge Mamma, Mammilla (?) Körpertemperatur (?) Fettansatz	Klitoris Skelett- und Totalwachstum Körpergewicht Haarkleid des Meerschweinchens, der Ratte Federkleid und Sporen des Huhnes

Rind. Es liegt ein nichtexperimenteller Befund von Keller und Tandler (1916) an Rinderzwillingen vor, bei denen — falls verschiedenen Geschlechtes — die Zwillingsschwester Anzeichen von Maskulierung verrät. Unter anderem sind Eierstöcke und weibliche Leitungswege minder entwickelt, dafür Samenblasen und manchmal statt der Klitoris ein penisartiges Organ vorhanden, letzteres also homolog dem von Lipschütz (1918a) beschriebenen, maskulierten Meerschweinweibchen. Die Blutgefäße gehen zwischen den miteinander verschmelzenden Chorionhüllen der Zwillinge zahlreiche Verbindungen ein, wohl auf diesem Wege wird der maskulierende Einfluß von der männlichen Pubertätsdrüse des Zwillingsbruders auf die weiblichen Charaktere der Schwester geltend gemacht. Fehlen die Gefäß-Anastomosen, so ist der weibliche Embryo normal entwickelt.

Mensch. Die auf S. 325 besprochene, glückliche Bekämpfung der Homosexualität (Steinach und Lichtenstern 1918) hatte zur Voraussetzung, daß sich die beiden Forscher an einem einfacher beschaffenen Falle zunächst von der Anwendbarkeit ihrer Tierversuche auf den Menschen überzeugten. Lichtenstern operierte am 31. August 1915 einen 29 Jahre alten Gefreiten, dem anfangs Juni ein Sprenggeschoß beide Hoden zertrümmert hatte. Trotz der verhältnismäßig kurzen Zeit (ca. 3 Monate), die seit der Verwundung verstrichen war, kamen bereits auffallende Kastrationserscheinungen an dem großen, starken Manne zur Geltung: starker Fettansatz, Ausfallen des Schnurrbartes, auch sonst bedeutende Abnahme der Körperbehaarung, besonders an der Linea alba, vollständiger Schwund von Geschlechtslust und -Vermögen, statt dessen stumpfe Teilnahmslosigkeit und Entkräftung. Nach Einpflanzung der beiden Hälften eines Leistenhodens auf die freigelegte Bauchmuskulatur wurden die Ausfallserscheinungen der traumatischen Kastration nicht nur zum Stillstande gebracht, sondern die normalen körperlichen wie geistigen Fähigkeiten und Geschlechtscharaktere kehrten allmählich zurück: schon eine Woche nach der Implantation regte sich wieder der Geschlechtstrieb; und ein Jahr später war der Eunuchentypus restlos überwunden, der Haarausfall rückgängig gemacht, die Muskulatur gewachsen, die Intelligenz wiederhergestellt. 15 Monate nach der Operation hat der Mann geheiratet, lebt seither ungefähr 4 Jahre in glücklich betätigter Ehe und besorgt wieder in strammer Arbeit seine Landwirtschaft. Seit diesem ersten Fall hat Lichtenstern noch eine Reihe weiterer Fälle (siehe über den vorläufig letzten — einen 10 Jahre kastriert gewesenen Hauptmann — weiter unten!) mit gleicher Methode und gleichem Erfolge behandelt.

Schon 1913 hat Lepinasse bei einem Falle doppelseitigen Hodenverlustes in den Musculus rectus des Betroffenen Hodenstücke implantiert, dadurch die Geschlechtstätigkeit wiedererweckt und ihr Andauern noch nach zwei Jahren weiterverfolgt. Ungefähr gleichzeitig mit Lichtenstern hat Stocker (1916) an einem Patienten wegen Hodentuberkulose die Kastration vorgenommen; er reimplantierte jedoch behufs Verhütung von Ausfallserscheinungen eine Scheibe aus der noch gesund gebliebenen Region des einen Hodens. Und auch hier waren — vorerst nach Jahresfrist — Habitus, Libido und Erektionen normal verblieben. Fall Stocker unterscheidet sich von den Fällen Lichtenstern dadurch, daß dort nur autoplastische, hier aber homoplastische Hodentransplantation ausgeführt wurde; ferner dadurch, daß dort Ausfallserscheinungen nur verhütet, hier jedoch bereits eingetretene Ausfallserscheinungen rückgängig gemacht werden mußten.

In besonders hohem Grade war letzteres zutreffend bei einem 32 Jahre alten Patienten, der vor 10 Jahren (!) beide Hoden durch Tuberkulose verloren hatte. Lichtenstern stellte ihn der am 25. Oktober 1918 stattgefundenen Sitzung der Gesellschaft der Ärzte zu Wien als Geheilten vor: trotz der langen, seit Kastration verflossenen

Zeit war die Implantation zweier kryptorcher Hodenhälften in die muskulöse Bauchdecke von vollem Erfolge begleitet. Es trat binnen einer Woche die erste Erektion, nach drei Wochen ausgiebige Potenz ein, bedeutende Erstarkung der Muskulatur (besonders der Armmuskulatur), Wachstum von Haaren an Bauch, innerem Oberschenkel u. a. Ablösung der schweren seelischen Niedergeschlagenheit durch ein Gefühl vollendeten Glückes.

III. Die Streitfrage der „Pubertätsdrüse“.

Im bisherigen Referat wurde mehrfach über Beobachtungen berichtet, die im Sinne Steinachs dafür sprachen, daß die fördernde oder hemmende Beeinflussung der Geschlechtsmerkmale durch das innere Sekret der Geschlechtsdrüse nicht von ihren generativen Anteilen (Keimlagern und Keimzellen) ausgeht, sondern von der Zwischensubstanz, dem Interstitium. Die Erwähnung jener Beobachtungen geschah bisher einfach referierend, ohne theoretische Erörterung, Kritik und Gegenkritik, und ohne Heranziehung dagegen sprechender Fakten.

Im gegenwärtigen Abschnitt sollen die Tatsachen pro und contra unbefangen gegeneinander abgewogen werden. Da erstere in vorausgegangenen Abschnitten zum größten Teile bereits eingehend besprochen wurden, darf ihre nochmalige Erwähnung jetzt kurz ausfallen und mehr im Sinne übersichtlicher Gruppierung vorgenommen werden.

A. Tatsachen zugunsten ausschließlicher Wirksamkeit der Pubertätsdrüsen.

1. Autoplastische Hodentransplantation auf infantile Kastraten.

S. 306 wurde berichtet, daß unreife männliche Rattenkastraten, denen Hoden nach der Entnahme dem Körper (wenngleich an anderer Stelle) transplantativ zurückgegeben werden, keinen Kastratenhabitus annehmen, sondern zu voller Männlichkeit heranwachsen (Steinach 1910). Dort wurde auch bereits bemerkt, daß diese autoplastisch verwendeten Hoden noch vor ihrem descensus testiculorum standen, bei der Operation daher aus der Leistenhöhle, nicht aus dem Scrotum hervorgeholt werden mußten. Solch unreife Hoden aber enthalten noch keine Samenzellen, hingegen reichliches interstitielles Gewebe; zufolge der Operation kommt auch späterhin keine Samenbildung zustande.

Wenn diese gewissermaßen infantil bleibenden Hoden trotzdem in der Lage sind, die ohne sie unweigerlich einsetzenden Kastrationsfolgen aufzuhalten, so kann solches kaum anders als durch das Interstitium bewirkt werden.

Dafür spricht ferner die strenge Proportionalität zwischen der Menge vorhandener Zwischensubstanz und dem Ausbildungsgrad der Geschlechtscharaktere. Nur wenn die Zwischen-

zellen, wie es tatsächlich zutrifft, bei vermehrtem Wachstum in ihrer Eigenschaft als innere Drüse auch mehr Sekret produzieren, erklären sich Befunde wie die folgenden: etliche Tiere, denen beide Hoden gut angeheilt waren, zeigten dementsprechend übermäßigen Begattungstrieb und erzwangen den Koitus sogar bei nichtbrünstigen, sich zur Wehre setzenden Weibchen, was normale Männchen niemals tun. ‚Andere Tiere wiederum, bei welchen nach der Transplantation die Hoden geschrumpft oder rudimentär geblieben sind, haben nur eine Zwischenstufe in der Entwicklung der Geschlechtscharaktere erreicht. Es sind zwar die sekundären Organe einigermaßen gewachsen, aber die Erektions-, beziehungsweise Begattungsfähigkeit ist nicht herangereift". Steinach (1910, S. 16) schließt daraus: „daß überhaupt bei den höheren Lebewesen die individuellen Unterschiede der sexuellen Veranlagung in psychischer wie somatischer Beziehung vom Wachstum und von der Tätigkeit der inner sekretorischen Anteile des Hodens bestimmt werden".

2. Heilung von Kastrationsfolgen und Homosexualität durch „Leistenhoden".

Hier schließen sich sogleich die menschlichen Fälle an, über die wir S. 325 und S. 345 berichteten. Allemale wurden kryptorchisch Testikel (sog. „Leistenhoden") verwendet, die zwar nicht von infantilen Personen stammen, aber infolge ihrer Entwicklungshemmung in der Leistengegend stecken blieben. Im Vergleiche zu Steinachs soeben ub 1 wiedererwähnten Rattenexperimenten handelt es sich nicht im strengen Sinne um unreifes, wohl aber um nie reif gewordenes Hodengewebe. Im Falle der Ratte liegt normal kindliches, im Falle Homo abnormal zurückgebliebenes (neotenisches) Material vor.

Darin aber gleicht der kryptorche Hoden dem echt-infantilen, daß er kein spermatogenes Gewebe aufweist. Trotz dieses Mangels und namentlich wegen des Reichtums an Pubertätsdrüsenzellen ist das Gewebe des Leistenhodens schon in verhältnismäßig geringen Gaben imstande, nicht sowohl sämtliche Ausfallserscheinungen nach traumatischer Kastration (Lichtenstern 1916, 1918) zu verhüten oder zu beseitigen; als außerdem eine irregehende sexuelle Veranlagung samt all ihren psychischen und somatischen Begleiterscheinungen zur Norm zu bringen (Steinach und Lichtenstern 1918).

Die Erscheinung des Kryptorchismus — nur mit Unfruchtbarkeit, nicht aber mit sonstigen Mängeln im männlichen Aussehen und Triebleben verknüpft — hatte schon vor Steinach eine Reihe von Autoren (Regaut und Policard, Felizet und Branca, Bouin und Ancel, Nielsen, Whitehead, Tandler) zur Überzeugung geführt, daß nur das Interstitium für die Entwicklung der körperlichen und geistigen Geschlechtszeichen verantwortlich sein könne.

3. Histologie der Hoden- und Eierstockstransplantate bei Feminierung und Maskulierung.

Unter 1 und 2 war von männlichen Keimdrüsen die Rede, die — autoplastisch oder homoplastisch zur Transplantation verwertet — schon von Anbeginn kein generatives Gewebe besaßen und solches auch in ihrer Eigenschaft als Transplantat nicht ausbildeten. Noch bezeichnender liegen die Dinge bei jenen homoplastischen Transplantationen, in denen Keimdrüsen benützt werden, deren Gewebe sich bereits in wohlentwickelte produktive und interstitielle Anteile gliedert. Gleichwohl nämlich ist das Schicksal des Transplantates ein ähnliches wie in den früheren Fällen: nur zum Unterschied von primärem Ausbleiben ein sekundäres Rückbilden des produktiven Anteils im Transplantat. Und zwar nicht bloß in der männlichen, sondern übereinstimmend in der weiblichen Keimdrüse.

Männliche Pubertätsdrüse (Abb. 5, S. 308). — Im überpflanzten Hoden bildet sich das System der Samenkanälchen zurück, ihr Inhalt verfällt der Degeneration. Nach mehreren Wochen ist nichts mehr von Samenzellen zu erkennen. Einige Monate lang bleibt die epitheliale Auskleidung der Samenkanälchen mit Sertolischen Zellen noch erhalten, schließlich zerfallen auch sie.

„Im Gegensatz zu diesem Schwund sieht man das in der Norm fadendünne Netz des interstitiellen Gewebes, in welchem da und dort einzelne Leydigsche Zellen oder kleine Nester derselben eingesprengt sind, umgewandelt in ein dickes, mächtig gewuchertes kompaktes Geflecht, dessen strang- oder keulenförmige Bestandteile zum größten Teil aus der Masse der riesig vermehrten, oft dicht aneinander gedrängten Leydigschen Zellen bestehen, von denen man alle Übergänge der Neubildungen von den kleinen, substanzarmen, aber schon durch den starken Kern ausgezeichneten Zellen bis zu den großen sukkulenten, mit sekretorischen Einschlüssen erfüllten protoplasmareichen Elementen vorfinden kann. Das Transplantat ist zur isolierten gewucherten Pubertätsdrüse geworden" (Steinach 1916, S. 7).

Weibliche Pubertätsdrüse (Abb. 23, S. 352). — Im verpflanzten Ovarium können sich die Primärfollikel zunächst zu größeren Bläschenfollikeln mit Eizelle entwickeln. Wenn aber das Transplantat als solches einige Monate alt geworden, werden ausreifende Follikel immer seltener. Dieser Befund wird am besten durch Vergleich mit einem normalen, jungfräulichen Ovar gleichen Alters illustriert: hier finden sich höchstens 1—3 obliterierte Follikel inmitten zahlreicher Eier; im Transplantat auf einem Gesichtsfeld desselben Flächenraumes 10—14, wogegen Eier fehlen oder nur vereinzelt und in degenerierendem Zustande zugegen sind. In mehrmonatigen oder einjährigen Transplantaten findet man nur ausnahmsweise noch einen Bläschenfollikel, diesen aber dann „auffallend klein und mit allen Zeichen der Degeneration in bezug auf die Eizellen und die Zellen der Granulosa". Im übrigen

findet allgemeine Obliteration der Follikel statt, die normalen Corpora lutea ähnlich sehen, sich von ihnen nur durch abweichende Färbbarkeit, geringere Größe und Untermischung mit eosinophilen Zellen unterscheiden, weshalb ein richtiges Corpus luteum heller, reiner und gleichmäßiger erscheint. Die geringere Größe der falschen Corpora lutea im Transplantat erklärt sich dadurch, daß sie nicht aus voll gereiften und geplatzten Follikeln entstehen, sondern aus Follikeln, die vor ihrer Ausreifung zugrunde gingen.

„Im Beginn der Obliteration sieht man oft inmitten der Follikel alle möglichen Zwischenstufen von Granulosazellen und großen, stellenweise fettkörnchenreichen Elementen vom Luteinzellentypus, während von der Theka her massige Zapfen nach dem Innern wachsen, die zusammengesetzt sind aus bald säulenförmigen, bald schollenförmigen, bald mehr polygonalen oder ganz runden Zellen, zum Teil fettkörnchenhaltig und gleichfalls dem Luteinzellentypus entsprechend. Wo das Follikelinnere bereits dicht angefüllt ist, begegnet man allen denkbaren Übergängen von Theka- und Luteinzellen. Schmilzt die Hülle des Follikels ein, so ergießen sich diese Zellen ins Stroma, bilden teils lichte Lager, bald zerstreute Inseln und nehmen durch diese Verteilung erst den Charakter eines Interstitiums an“ (Steinach 1916, S. 10).

Zu diesen fortschreitenden, in beiderlei Keimdrüsen gleichsinnig verlaufenden Umbildungen, die auf eine Reinkultur von Zwischenzellen hinsteuern, stehen die Umgestaltungen der sekundären Geschlechtsmerkmale nicht etwa in verkehrter, sondern in gerader Proportionalität: sie nehmen nicht ab, sondern zu im Maße als die Zwischenzellen sich vermehren. Zur Hypermaskulierung und Hyperfeminierung kommt es, wo die größere, kompaktere Menge von „Pubertätsdrüsenzellen“ sich entwickelt hat.

4. Re-Transplantation isolierter Pubertätsdrüsen.

Die Beweiskraft dieser Feststellungen wird wesentlich gehoben durch einen Kontrollversuch, den Steinach (1916, S. 7) ausgeführt hat: kastrierten Rattenmännchen setzte er Hoden ein, denen zuvor bereits Gelegenheit geboten war, sich im Körper eines anderen Rattenkastraten (der dann natürlich alle Zeichen der Männlichkeit aufwies) zur männlichen Pubertätsdrüse umzuformen. Diese homoplastische Verpflanzung ohne Samengewebe herangewachsener Hoden hatte denselben Erfolg wie die autoplastische Verpflanzung infantiler Hoden, die noch kein Samengewebe führen: hier wie dort wurden Kastrationserscheinungen aufgehoben, bezw. verhütet.

Die nochmalige Verpflanzung in ein frisches Nährsubstrat beseitigt den Einwand, als seien die Wirkungen des Transplantates auf die Geschlechtsmerkmale noch Nachwirkungen des ehemals vorhandenen generativen Gewebes, das hinlänglich Zeit gehabt habe, vor dem Zugrundegehen seine innersekretorischen Einflüsse zu entfalten. In unserem

Falle ist eben generatives Gewebe, welches hätte sezernieren können, zumindest im neu gegebenen Kastratenorganismus nie in Tätigkeit gewesen.

5. Röntgenbestrahlung jungfräulicher Ovarien.

Steinach und Holzknecht haben (1916) jungfräuliche, zwei- bis vierwöchige Meerschweinweibchen von der Rückenseite her Röntgen-

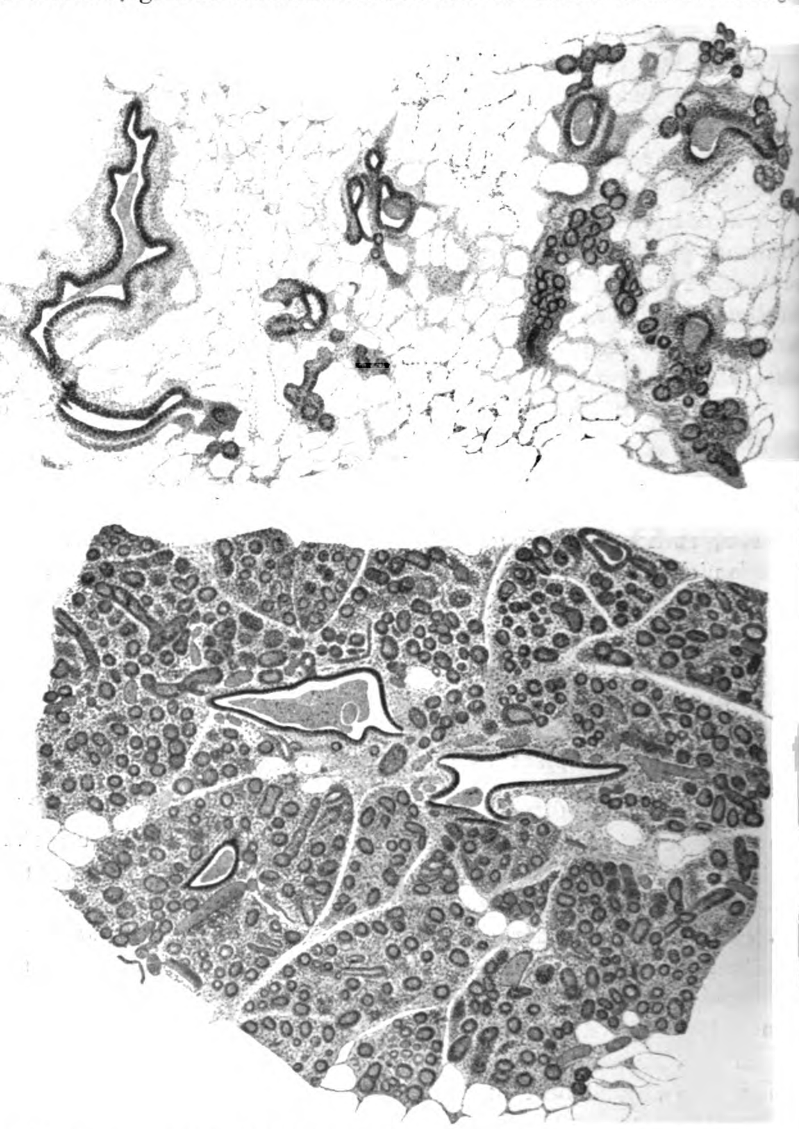


Abb. 21. Querschnitte durch Milchdrüsen: oben durch die eines $4^1/_2$-monatigen, jungfräulichen, normalen Meerschweinweibchens; unten durch die eines ebenso alten jungfräulichen Weibchens, dessen Ovarium Röntgenstrahlen exponiert worden war (eine Mamma im feminierten Männchen würde ungefähr dasselbe Bild liefern). (Nach Steinach und Holzknecht 1916.)

strahlen ausgesetzt. 3—4 Wochen nach der Exposition begannen die Zitzen sich zu strecken, stärker injiziert und erigiert zu werden; im Verlaufe von 8 Wochen war der Warzenhof glänzend, groß, vorgewölbt, auch die Mamma selbst hyperplastisch und deutlich palpabel geworden. Sobald der Höhepunkt des Zitzenwachstums erklommen war, begannen die Mammae zu sezernieren: zuerst ein wässeriges, dann mit spärlichen Fetttröpfchen gemischtes Colostrum, schließlich nach wenig Tagen normale, fettreiche, weiße Milch. Nach weiteren 2—3 Wochen wurde das Sekret wieder fettarm und wässerig, um endlich ganz zu versiegen. Hand in Hand mit dieser Hypertrophie der Brustorgane ging eine Hemmung der Gesamt-Größenzunahme, wodurch zartere Formen und niedrige Körpergewichte der bestrahlten Weibchen resultierten, die sie den hyperfeminierten Männchen ähnlich machten.

Mikroskopische Untersuchung ergibt, daß beide hyperämischen und hyperplastischen Mammae (Abb. 21 unten) eine zusammenhängende, an Blutgefäßen reiche Drüsenmasse bilden, in deren Querschnitt dichtgedrängte Ausführungsgänge und Endkammern getroffen erscheinen; das dem Funktionszustande entsprechend hohe Drüsenepithel enthält zahlreiche Fetttröpfchen-Vakuolen.

Neben der Mamma war der Uterus das auffälligste Erfolgsorgan (Abb. 22 rechts): nebst seinen Hörnern mächtig gewachsen, gerunzelt und ebenfalls stark hyperämisch, fällt mikroskopisch besonders die Höhe der Schleimhautschicht an ihm auf, die zufolge ihres regen Wachstums reich gefaltet und wie bei einem graviden Fruchthalter strukturiert ist.

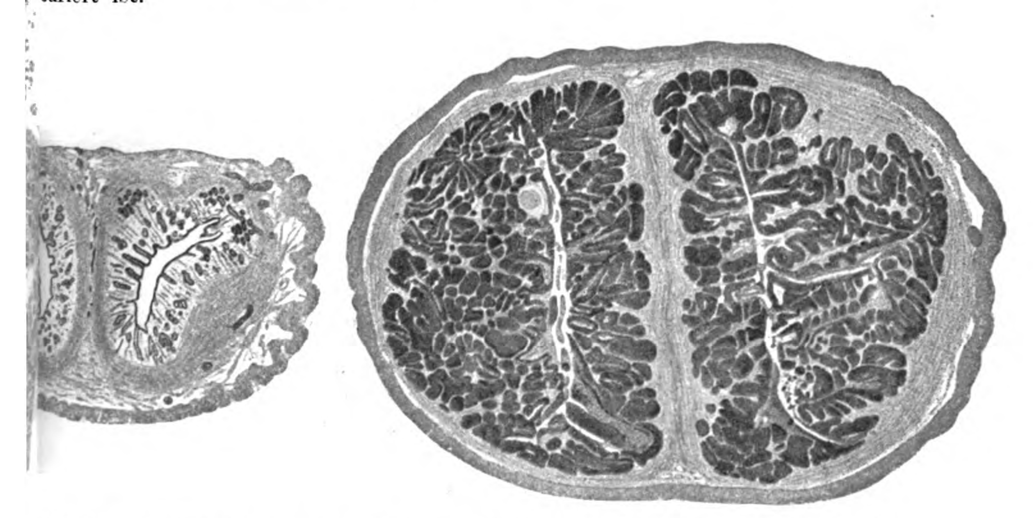


Abb. 22. Querschnitt durch Uteri dicht vor der Bifurkation. Links durch den Uterus eines $4^1/_2$ monatigen, jungfräulichen, normalen Meerschweinweibchens; rechts durch den eines gleich alten, jungfräulichen Weibchens, dessen Eierstock röntgenisiert worden war. Die Präparate stammen von denselben Tieren (links und rechts korrespondierend mit oben und unten) wie die Mammae der Abb. 21.

(Nach Steinach und Holzknecht 1916.)

Die gleichaltrigen, aus gleicher Zucht entstammten, ebenfalls jungfräulich aufgezogenen Kontrollweibchen besitzen dürftige, schwach durchblutete Mammae (Abb. 21 oben), in deren lockerem, fettreichen Bindegewebe man nur wenige, feinverzweigte Ausführgänge und ganz vereinzelte kleine Gruppen von Endkammern als spärliche Spuren der Milchdrüsenanlage erblickt. Entsprechend klein, blaß, unentwickelt repräsentiert sich der normale jungfräuliche Uterus (Abb. 22 links).

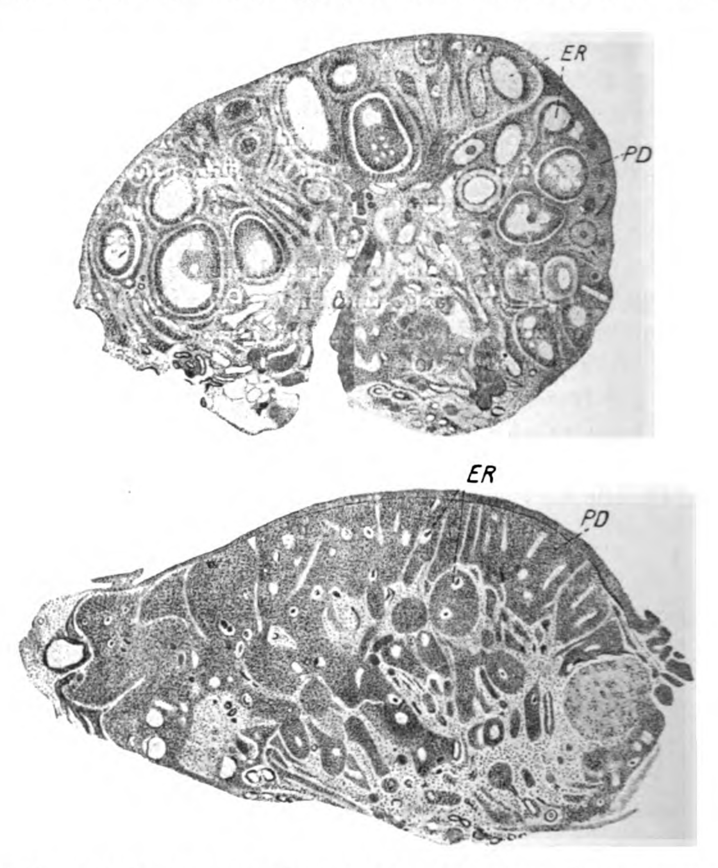


Abb. 23. Querschnitte durch Eierstöcke. Oben durch einen normalen Eierstock, unten durch einen röntgenbestrahlten Eierstock (ein verpflanzter Eierstock würde dasselbe Bild ergeben).
ER Eiröhrchen, *PD* Zwischengewebe („Pubertätsdrüse").
(Nach Steinach und Holzknecht 1916.)

Mikroskopische Untersuchung der bestrahlten Eierstöcke ergibt folgendes (Abb. 23): „Sämtliche Follikel vollständig atrophiert, der Inhalt zu nekrotischen Massen oder hyalinen Klumpen zusammengeschrumpft. Das ganze ovarielle Stroma fast lückenlos durchsetzt und angefüllt von enormen Wucherungen weiblicher Pubertätsdrüsenzellen. Letztere zeigen Luteinzellencharakter und sind zum Teil sehr fettkörnchenreich. Die Wucherungen breiten sich

bald gleichmäßig durch das ganze Organ aus, bald bilden sie Anhäufungen, die nur von Blutgefäßen oder wenig Bindegewebe von benachbarten Massen getrennt sind. Das bestrahlte Ovar ist zu einer kompakten, streng isolierten inneren Drüse verwandelt und stellt eine üppige, das transplantierte Ovarium an Reinheit noch übertreffende Kultur weiblicher Pubertätsdrüsenzellen dar" (Steinach und Holzknecht S. 501).

Vier Parallelversuche dienten dazu, dem sonst möglichen Einwand zu begegnen, daß trotzdem nicht die Pubertätsdrüse unmittelbare Ursache der beschriebenen Frühreife sei; sondern die Bestrahlung selber gemeinschaftliche Ursache der Veränderungen einerseits im Ovar, anderseits am Mammarapparat, Uterus und Gesamtkörper:

1. Bestrahlung eines kastrierten Weibchens: von Reifeerscheinungen keine Spur; da solche aber auch bei 60 Proz. eierstockstragender Tiere ausblieben, war die Probe ungenügend.

2. Die auf Bestrahlung negativ reagierenden Weibchen teilen sich in solche, bei denen die Ovarien unverändert geblieben, weil von den Röntgenstrahlen nicht genügend getroffen worden waren: dann zeigte sich eben auch die somatische Jungfräulichkeit unverändert. Und in solche, wo

3. die Ovarien übermäßig geschädigt wurden, so daß nebst dem Follikelapparat auch das Interstitium zerstört war: hier trat Atrophie der Mamma, Verkleinerung und Vertrocknung der Zitzen ein wie nach operativer Kastration.

4. Kastration eines bestrahlten Weibchens (Gegenstück zu 1), an welchem die Bestrahlungsreaktion mit Zitzen- und Drüsenwachstum bereits eingesetzt hatte: mit Wegfall des Ovariums gingen auch die anderen Bestrahlungserfolge sogleich zurück.

Die Literatur über Röntgenisierung von Keimdrüsen ist keineswegs frei von Widersprüchen. Huessy und Wallart schufen eine vollkommene Bestätigung der Versuche von Steinach und Holzknecht; ebenso beobachtete Eymer bei menschlichen Patientinnen nach Bestrahlung einen Zustand wie bei entsprechend veränderter Eierstocksbeschaffenheit während der Schwangerschaft, nämlich Spannung und Kolostrumabsonderung der Brüste; endlich boten Tandlers und Groß' Rehböcke die schönste Ergänzung der bisher erwähnten, an bestrahlten Ovarien gewonnenen Erfahrungen. Hingegen nahmen von Bouin, Ancel und Villemin bestrahlte Weibchen sofort Kastratencharakter an; Simmonds wies — wiederum am Hoden — bei gleichzeitig starker Zwischenzellenwucherung starken Fettansatz (also ein Kastratenmerkmal) nach; Gellin — ebenfalls nach Hodenbestrahlung — Persistenz der Thymus, genau wie nach Entfernung der Hoden. Überdies sollen laut Simmonds sogar nach längerer Bestrahlung im Hoden noch einzelne intakte Samenkanälchen vorhanden sein, von denen aus — wenn nur das Tier lange genug lebt — neues generatives Gewebe regenerieren und neuerdings zur Spermatogenese schreiten kann. Die ganze Bestrahlungsmethode wäre also nicht vollkommen verläßlich

(vgl. ferner Zusammenstellung und Erfahrungen Biedls, „Innere Sekretion", 2. Aufl. S. 324 ff.)

In den Versuchen von Steinach und Holzknecht findet sich eine Handhabe zur Erklärung solcher Widersprüche: sie ist in der mannigfachen Abgestuftheit der Röntgenwirkung gegeben, die auch bei jenen Autoren, in ein und derselben Versuchsreihe, zum Ausdruck kommt. Wie namentlich aus den vorhin beschriebenen Parallelversuchen 2 und 3 hervorgeht, muß die Strahlungsmenge sorgfältigst dosiert, die übrigen Bedingungen ihrer Verabreichung müssen strenge ausgeglichen sein, sollen nicht auf der einen Seite die Ovarien und damit der jungfräuliche Habitus unbeeinflußt bleiben, auf der anderen Seite die elektive Wirkung einer destruktiven weichen, die Bestrahlung einer totalen Kastration gleichkommen. Letzteres traf stets auch bei Bestrahlung von der Bauch- statt Rückenseite ein.

Von den meisten übrigen Versuchen unterscheiden sich diejenigen Steinachs und Holzknechts ferner in der glücklichen Verbindung der von ihnen erzielten deutlichen Reaktionen mit dem Anfangszustande jungfräulicher Unreife. Während z. B. Tandler und Groß ihr Resultat als gegeben erachten, wenn die am Hoden bestrahlten Rehböcke nur einfach unverändert bleiben, ihr Geweih und ihre übrigen männlichen Eigenschaften behalten, geht bei Steinachs und Holzknechts Objekten eine auch äußerlich prüfbare Veränderung mit der Bestrahlung und den durch sie verursachten inneren Ereignissen Hand in Hand.

Steinach hat, indem er sich mit Holzknecht zur Gewinnung der Bestrahlungsergebnisse verband, seine Transplantationsergebnisse noch nach einer anderen Richtung hin ergänzt: während er den verpflanzten Hoden ohne Umweg sich zu einer männlichen Pubertätsdrüse von genügender Reinheit wandeln sah, war der überhaupt widerstandsfähigere verpflanzte Eierstock auch in dieser Beziehung resistenter. Monatelang tauchten immer wieder — wenn auch nur vereinzelt — Bläschenfollikel auf: so erhielt sich — wennschon nicht endgültig, doch jedenfalls längere Zeit — Follikelgewebe im Transplantat; es konnte in Betracht gezogen werden (und ist durch Bucura in Betracht gezogen worden), daß dieses Follikelgewebe trotz sporadischer und degenerativer Beschaffenheit ununterbrochen sekretorische Wirkungen entfaltete.

Die Röntgenisierung nun hat die nach Transplantation nur zögernd eintretende Umwandlung des Eierstockes zur weiblichen Pubertätsdrüse beschleunigt und vervollständigt, dabei so ungeheure und prompte Wirkungen an den Erfolgsorganen gezeitigt, daß die innersekretorische Tätigkeit derjenigen Zellenarten, die nach gemessener Bestrahlung übrig bleiben, jedenfalls als erwiesen gelten darf.

6. Beschaffenheit der Keimdrüse bei Frühreife.

Bekanntlich findet man zuweilen beim Menschen der ersten Lebensjahre bärtige Knaben mit großem, erektionsfähigen Penis, menstruie-

rende Mädchen mit schwellenden Brüsten und behaarter Scham. Solchen Erscheinungen gegenüber wurde zwar auf vorzeitige Entwicklung der Keimdrüsen geschlossen, aber genauere, insbesondere histologische Untersuchungen liegen nicht vor.

Ausnahmsweise erschienen auch unter Steinachs Meerschweinchen- und etwas häufiger unter den großen Würfen der Rattenzuchten frühreife Männchen, die schon inmitten ihrer noch nackten Geschwister einen Vorsprung der Behaarung, späterhin überstürztes Wachstum des Körpers und besonders des Kopfes aufweisen. Schwellkörper, Samenblasen, Prostata sind vorzeitig entwickelt, letztere sekreterfüllt zu einer Zeit, da sie bei gleichaltrigen Tieren noch kindliche Beschaffenheit haben. Hirnanhang und Zirbeldrüse zeigen keine Abweichung von ihrer gewöhnlichen Struktur.

Noch im Nest offenbart sich die Wildheit des frühreifen Tieres, indem es zuweilen seine Geschwister auffrißt. „Geschlechtstrieb, Erektions- und Begattungsfähigkeit erwachen vorzeitig und sofort in höchster Intensität. Das Umhertreiben und heftige Bespringen großer brünstiger Weibchen seitens eines solchen Knirpses macht einen geradezu drolligen Eindruck" (Steinach und Holzknecht 1916, S. 505).

Im frühreifen Hoden ist die Pubertätsdrüse übernormal entwickelt, „welche sich nicht bloß durch die Vermehrung der Zellnester in der Außenzone des Hodens, sondern ziemlich gleichmäßig im ganzen Organ durch Verdichtung und Zellenreichtum des interstitiellen Gewebenetzes zu erkennen gab" (A. a. O., S. 506). Aber durch diese Überentwicklung des Zwischengewebes hat hier das Samengewebe keine Einbuße erlitten: die Samenkanälchen sind normal ausgebreitet, die Spermatogenese im Gange. Dadurch unterscheiden sich die frühreifen von den Bestrahlungs- und den Transplantationstieren, unter denen sie im Habitus und Beschaffenheit der Pubertätsdrüse namentlich stark an die jugendlichen Rattenkastraten mit autoplastischen Hodentransplantaten (vgl. S. 306) erinnern.

Die Frühreife, die sich im Äußeren und Benehmen der Tiere so drastisch kundgibt, erstreckt sich also im Inneren der Keimdrüse nicht auf das produktive Gewebe, welches normal bleibt; sondern nur auf das interstitielle Gewebe. So liegt abermals der Schluß ganz nahe, die äußere Frühreife finde einzig und allein dort ihren inneren Ursprung, wo sich eine parallele Erscheinung feststellen läßt: in der Pubertätsdrüse.

Die Beobachtungen über Frühreife werden gleichsam zu einer weiteren Kontrolle für die Transplantations- und besonders für die im vorigen Abschnitte besprochenen Bestrahlungsversuche, gerade dadurch, daß bei jenen das produktive Gewebe unversehrt bleibt, während die Zwischensubstanz wuchert: so erscheint jeder gewaltsame Eingriff, jeder Eindruck direkter Operationsfolgen vermieden und dennoch offenbar, wie Vermehrung des Interstitiums und Verstärkung der Geschlechtsmerkmale miteinander korrespondieren.

Eine andere Gruppe von Erscheinungen, die dazu benützt werden, um die alleinige Verantwortlichkeit des Interstitiums für den Zustand der Geschlechtlichkeit darzutun, lasse ich unerörtert: nämlich die Schwankungen in der Verteilung produktiven und interstitiellen Gewebes im Kreislaufe des Jahres. Ich habe für diese Unterlassung sozusagen einen äußeren und einen inneren Grund: erstens haben wir es hier vorzugsweise mit den Forschungen Steinachs und seiner Schule zu tun, die aber auf die jahreszeitliche Periodizität der Keimdrüsenhistologie nur zitierenden Bezug genommen hat (Steinach und Holzknecht 1916, S. 504); zweitens halte ich die zyklischen Wucherungen bald des generativen, bald (?) des Pubertätsdrüsenanteiles für nicht sehr geeignet, eine Entscheidung der Frage herbeizuführen: fällt z. B. die Höchstausbildung Leydigscher Zellen beim Maulwurfshoden laut Tandler und Groß in die Zeit zwischen zwei Brunstperioden, so fällt sie beim Frosch laut Nußbaum mit dem Maximum der Brunst selber zusammen, wogegen zur Zeit ihres langsamen Anwachsens Zwischensubstanz im Hoden kaum nachzuweisen ist. Führt man die Maulwurfbrunst auf die vorausgehende Vermehrung Leydigscher Zellen zurück, so kann diese Erklärung für den Frosch nicht gelten; und stimmt beim Frosch mit der Pubertätsdrüsentheorie überein, daß er am brünstigsten ist, wenn sein Hoden die meisten Leydigschen Zellen birgt, so ist dies wiederum auf den Maulwurf nicht anwendbar.

B. Tatsachen zuungunsten ausschließlicher Wirksamkeit der Pubertätsdrüse.

1. Zyklomorphosen des generativen und interstitiellen Gewebes.

Die soeben angeführten Tatsachen über „Saisondimorphismus" des Hodens müssen demnach gleich auch unter die Unstimmigkeiten gerechnet werden, die es einigermaßen zweifelhaft erscheinen lassen, ob nicht neben dem Interstitium auch dem übrigen und eigentlichen Keimdrüsengewebe eine gewisse Rolle bei Entwicklung und Erhaltung sexueller Symptome zusteht. (Vgl. neuestens namentlich Stieve).

2. Keimdrüsen ohne interstitielles Gewebe.

Wiederholt (besonders in Kammerer 1912) habe ich als notwendig bezeichnet, ein Verfahren zu ersinnen, das im umgekehrten Sinne der Röntgen- und Transplantationsmethode elektiv auf die Gonadengewebe einwirkt, welches Ausschaltung nur des Zwischengewebes bei Erhaltenbleiben des generativen Gewebes leistet. „Würde ein so behandeltes Tier zum Kastraten, dann erst dürfte man ganz überzeugt sein, daß es allein die Zwischensubstanz ist, welche wirksam sezerniert."

So berechtigt meine methodische Forderung ist, so schwer ist ihre Erfüllung: denn gegenüber allen Einflüssen, die wir bisher geltend machten, hat sich das Interstitium widerstandsfähiger erwiesen. Das gilt — abgesehen von den hier fortwährend veranschaulichten Methoden — insbesondere noch von der Resektion und Unterbindung

(Stenosierung) der Geschlechtswege, sowie von der Alkoholisierung und Jodzufuhr (Leo Adler), ja von der antagonistischen Wirkung fremdgeschlechtiger Keimdrüsensubstanz (Herrmann u. M. Stein). Auch bei Epididymitis geht nur das spermatogene Hodengewebe an fettiger Degeneration zugrunde. Stets bleibt das generative Gewebe, auch wo es nicht vernichtet wird, im Nachteil gegenüber dem Zwischengewebe. So sind wir denn vorderhand auf Naturvorkommnisse angewiesen, in denen Keimdrüsen — normaler- oder abnormalerweise — zwischen den Keimepithelien nahezu oder gar kein anderes Gewebe enthalten. An Beweiskraft müssen solche Naturfunde hinter den experimentell analysierten Fällen zurückstehen.

Ein besonderes Verdienst um die Klärung des Interstitium-Problemes hat Harms sich erworben. Namentlich betreffend die Abstammung interstitieller Zellen (von Bindegewebs- oder Keimzellen), die Homologisierung der Zwischenzellen im Hoden und Ovarium, ihre Differenzierung in primär und sekundär auftretende interstitielle Zellgenerationen und die ihnen zugeschriebenen sekretorischen und nutritorischen Funktionen muß ich auf das mustergültige kritische Referat verweisen, das Harms über die ganze Frage in einer seiner neueren Schriften (1914) geliefert hat. Harms macht uns dort und früher (1913) auch mit natürlichen Beispielen fehlenden Interstitiums unbeschadet normaler Entfaltung sekundärer Geschlechtsmerkmale bekannt

Unter diesen Beispielen dürfen von vornherein alle ausscheiden, in denen das Vorhandensein der Zwischensubstanz bei Säugetieren in Abrede gestellt wird (A. Schäffer): die betreffenden Präparate stammen aus einer Zeit, da das Zwischengewebe im sexuellen Zyklus auf ein Mindestmaß, d. h. auf einen Punkt gekommen ist, wo es nicht mehr nachgewiesen werden kann, um dennoch in der nächsten zyklischen Phase wiederum anzuwachsen. Solche Phasen und Perioden erhöhter Interstitialentwicklung sind namentlich die Pubertät, die Brunst (Menstruation) und die Schwangerschaft, vorzüglich in ihrer zweiten Hälfte.

Dagegen verdient das Biddersche Organ der Kröten (Bufo) Beachtung: es ist beim Krötenmännchen neben dem Hoden vorhanden und wird gewöhnlich als rudimentäres Ovar aufgefaßt, ist aber vielleicht eine unvollständig differenzierte Keimdrüse. Im Bidderschen Organ nun ist zu keiner Zeit Zwischengewebe vorhanden; trotzdem ist es — bei Krötenkastraten retransplantiert oder nach der zuerst von Nußbaum, dann von Steinach (1910; s. bei uns S. 303) geübten Methode in den Rückenlymphsack eingebracht — laut Harms 1913 für sich allein imstande, die Brunstcharaktere beinahe auf volle Höhe zu bringen. Die Einschränkung bezieht sich auf die Epidermishöcker der Kopulationsschwielen, welche im Vergleiche zu Männchen, die außer dem Bidderschen Organ über Hoden verfügen, etwas reduziert erscheinen. dagegen war „der Brunstreiz und die Fähigkeit, eine normale Begattung auszuführen“, also Geschlechtstrieb und Umklammerungsreflex, erhalten geblieben. Diese Leistung wäre demnach ausschließlich als innere Sekretion der Keimzellen im Bidderschen Organ anzusehen. Bei näherer

Diskussion von Befund und Folgerung wird nur noch zu berücksichtigen sein, daß Harms in manchen großen, scheinbar degenerierenden Eiern des Bidderschen Organes ein schwarzes Sekret — halbmondförmig im Eiplasma angeordnet — konstatiert hat: „Merkwürdigerweise verhält es sich genau so wie das Sekret des Interstitiums; es ist wie dieses nur in Glyzerinpräparaten haltbar, die mit Osmiumsäure behandelt werden."

Bei heteroplastischen Transplantationen von Amphibieneierstöcken konnte Harms (1914, S. 128) die Kastrationsatrophie nur dann aufhalten, wenn Keimzellen erhalten blieben. Zwischenzellen waren in den bindegewebigen Resten des Transplantates nie nachzuweisen. Harms hält es für möglich, daß die sich rückbildenden Eier (auch im Säugetierovarium) innersekretorische Bedeutung haben: denn sie werden — wie übrigens auch im Bidderschen Organ — zu Degenerationsbeginn von einem Capillarnetz umsponnen und allmählich resorbiert.

Unter den wirbellosen Tieren bietet sich im Regenwurm-Hoden mancher Vergleichspunkt zum Verhalten des Bidderschen Organes der Kröten: Sollas hat durch Kokken hervorgebrachte parasitäre Kastration beschrieben, die nur den Hoden ergriff, während das Ovarium — der Regenwurm ist zwitterig — intakt blieb. Kastrationsfolgen waren an verkleinerten Vesicae seminales, mangelhaft entwickeltem oder fehlendem Geschlechts-„Sattel" (Clitellum) ersichtlich. Letzteres bestätigt Harms (1914, S. 117, 156) auf Grund eigener, operativer Kastrationsversuche: die Bildung des Clitellums muß aber dann beim Regenwurm von inneren Sekreten der Samenzellen abhängig sein; „denn beim Regenwurm und überhaupt bei Evertebraten ist eine dem Interstitium verwandte Zellart nicht vorhanden."

Ein umfangreiches Beweisverfahren zugunsten ausschließlicher Hormonwirkung des Follikelepithels im Eierstock (also eines generativen Anteiles) unternimmt schließlich Bucura. Soweit es in den gegenwärtigen Abschnitt gehört, gliedert es sich in einen deskriptiven und zwei experimentelle Befunde. Der deskriptive Befund lautet in Kürze: die Hormonwirkung des Entwicklungsbeginnes kann nur vom Follikelgewebe geleistet werden; denn zu jener Zeit gibt es noch keine interstitielle Drüse. Soweit sich diese Ansicht Bucuras auf die postfötale Entwicklung bezieht, muß sie heute, namentlich durch Untersuchungen Wallarts und Aschners, als widerlegt gelten.

In der Entwicklung als ganzer (fötaler und postfötaler bis zur Geschlechtsreife) jedoch korrespondiert relativer Mangel an weiblichen Pubertätsdrüsenzellen jederzeit vollauf mit dem Zurückbleiben weiblicher Sexualcharaktere. Das mäßige Wachstum dieser Charaktere im jungfräulichen Zustande kann sehr wohl durch die bei jeder Menstruation (Brunst) periodisch entstehende kleine Pubertätsdrüse (Obliteration des geplatzten Follikels) vermittelt werden. Diese innersekretorische Drüse zerfällt in einigen Tagen wieder; entsprechend kommt es — trotz Vollreife des Eiapparates! — zu keiner Weiterbildung der weib-

lichen Charaktere: die Spannung der Brüste läßt wiederum nach usw. Steinach definiert daher die Jungfräulichkeit als Unterbrechung in der Entwicklung der Pubertätsdrüse; eine Unterbrechung, die aber durch experimentelle Mittel (Transplantation und besonders Röntgenisation) beliebig aufgehoben werden kann und dann alsbald vom Emporschnellen aller Sexualcharaktere gefolgt wird.

Von den experimentellen Befunden, die für Hormonwirkung des Follikels sprechen, hat den einen Bucura selbst beigesteuert: bei unvollständiger Kastration eines Kaninchenweibchens war die Uterus-Atrophie ausgeblieben; Untersuchung des zurückgebliebenen Ovarialrestes ergab, daß dieser nur einzelne reifende Follikel in normalem Ovarialstroma eingebettet enthielt. Daraus schloß Bucura, daß Follikel allein, ohne Corpus luteum und ohne Interstitium, genügen, um die Kastrationsatrophie des Uterus zu verhindern. — Der zweite experimentelle Befund stammt von Okintschitz: ihm war es gelungen, die Kastrationsatrophie durch Verabreichung von isoliertem Follikelextrakt großenteils aufzuhalten, während Corpus luteum-Extrakt die Atrophie in viel geringerem Grade beeinflußte. Mit den Erwartungen Bucuras stimmt das insoferne nicht vollkommen überein, als das Corpus luteum nach ihm nichts anderes ist, als ein Follikel, der sich des Eies entledigt hat, in welchem aber der innersekretorische Teil zurückblieb, der nun in erhöhtem Maße Hormon produziert; das Corpus luteum wäre, da es sich vom Follikel herleitet, keine spezifische, wohl aber eine quantitativ vermehrte Hormonbildungsstätte. Danach hätte Okintschitz mit Corpus luteum-Extrakt quantitativ kräftigere Wirkungen erzielen müssen als mit Follikelextrakt, statt umgekehrt.

3. Die interstitielle Drüse als passives Hormondepot.

Ein weiterer Einwand Bucuras gegen die Funktion des Zwischengewebes als innersekretorische Drüse besagt, daß überall, wo ein Interstitium vorhanden ist, auch Follikel zugegen sind oder doch vor kurzem zugegen waren, zumal die interstitiellen Zellen aus den Thekazellen der Follikel entstehen. (Ob das ihre einzige Quelle ist, bleibt eine offene Frage.) Waren aber zumindest — auch in „rein dargestellten Pubertätsdrüsen“ (Steinach) Follikel vorhanden, so ist die Möglichkeit geboten, das Interstitium sei kein hormonbildendes, sondern nur ein hormonspeicherndes Organ, das von seinen Vorräten abgeben kann, auch wenn die Follikel lange abstarben.

Ähnlich seien während der Gravidität die Schwangerschaftsprodukte (Placenta, Chorion, Decidua) nicht — wie mehrfach behauptet — als positive Produktionsstätten, sondern nur als passive Depots anzusehen, die lediglich in diesem Sinne für das im Involutionszustande befindliche Ovar vikariierend einzutreten vermögen. Es ist eine Schwäche von Bucuras Anschauung, daß er gezwungen ist, zu extraovariellen Hormonspeicherungen Zuflucht zu nehmen, um die Höchstausbildung gewisser weiblicher Geschlechtsmerkmale (Uterus, Mammae, Mammillae) zu erklären in Zeiten, wo keine reifenden Follikel im Eierstock vorhanden sind,

wohl aber eine Pubertätsdrüse, deren System durch das Corpus luteum verum und die obliterierten jungen Follikel vermehrt wird. Erst nach der Schwangerschaft entstehen wiederum neue Eier: gerade jetzt aber atrophieren Uterus und Mammae — letztere, wofeme das Säugen eine Funktionshypertrophie nicht noch aufrecht hält — bis zu ihrem prägraviden Zustande.

4. Die Abstammung der Zwischenzellen von Keimzellen.

Unser gegenwärtiges Wissen über die Herkunft des Zwischengewebes — und zwar sowohl im Eierstock wie im Hoden — bietet eine Handhabe dar, um die beiden gegensätzlichen Anschauungen über die Ursprungsstätten des Keimdrüsenhormones miteinander zu vereinbaren. Es mehren sich die Stimmen (Barry, Bucura, Harms, Mc Ilroy, Nußbaum), welche die Zwischenzellen von Keimzellen herleiten; genauer, den interstitiellen und den generativen Zellen in der Keimdrüsenanlage einen gemeinschaftlichen, einheitlichen Ursprung anweisen, aus dem sie sich erst differenzieren mußten.

Wie stellen sich unter einer derartigen Voraussetzung die im vorigen Abschnitt beigebrachten Fälle innersekretorischer Wirksamkeit interstitiumloser Keimstöcke dar? Knüpfen wir zunächst an, wo vom Bidderschen Organ die Rede war: es besteht ausschließlich aus generativem Gewebe, welches nie produktiv wird; d. h., für die Fortpflanzung ist es wertlos. Andererseits erzeugt es ein Sekret, das dieselbe Osmiumreaktion aufweist, wie sie sonst nur vom Zwischendrüsensekret bekannt war. Die Auffassung gewinnt an Wahrscheinlichkeit, das Biddersche Organ sei auf primitiver Stufe stehen geblieben, wo die Scheidung in Keim- und Hormonbildner noch undurchgeführt ist; seine Elemente sind zwar einerseits keine entwicklungsfähigen Keimzellen geworden, haben aber andererseits ihre innersekretorische Funktion nicht gänzlich eingebüßt. Man darf dann eigentlich nicht schlechtweg sagen: dem Bidderschen Organ fehlt ein interstitieller Anteil; sondern besser, im Bidderschen Organ sind interstitieller und generativer Anteil noch vereinigt, bzw. haben das Stadium ihrer Vereinigung nie überholt.

Einer ähnlichen Deutung wären die Evertebratenfälle von der Beschaffenheit des Regenwurmtestis zugänglich: hier ist die Keimbildung zwar zur Produktivität vorgeschritten, aber eine Trennung zwischen nur-produktiven und nur-sekretiven Elementen unterblieben. In den Samenzellen des Regenwurmes sind die innersekretorischen Elemente noch mit enthalten, ohne sich in Form besonderer Zellgruppen abgespalten zu haben.

Was den Eierstock angeht, so gibt es hier einen Bestandteil, dessen innersekretorische Fähigkeit — soweit ich sehe — allseitig anerkannt ist: das Corpus luteum. Der gelbe Körper nun ist wichtig für Gestaltung und Erhaltung der Geschlechtsmerkmale sowohl (sogar potenziert) nach Bucura, der in ihm nur einen vom Ei befreiten endokrinen Anteil des Follikels sieht und andererseits die Zwischen-

zellen aus den Thekazellen der Follikel hervorgegangen sein läßt; als auch nach Steinach, der — sich auf L. Fränkel beziehend — im Corpus luteum dieselbe Funktion annimmt wie in der Pubertätsdrüse, deren obliterierte Follikel mit allen Übergängen von Theka- zu Luteinzellen erfüllt und von normalen Corpora lutea kaum zu unterscheiden sind. Betont ferner Bucura mehr die Abstammung des Corpus luteum von Follikel-Elementen, aus deren Thekazellen aber auch die interstitiellen Elemente hervorgehen; so weist Biedl namentlich auf die weitgehende morphologische Verwandtschaft und innige genetische Beziehung hin, welche Corpus luteum und interstitielle Drüse miteinander verbinden.

Das Corpus luteum ist daher gleichsam neutraler Boden, auf dem sich die gegnerischen Anschauungen treffen, dessen hormonproduzierende Wichtigkeit sie anerkennen, mögen sie im übrigen sozusagen vom interstitiellen oder vom generativen Gebiete des Eierstockes ihren Ausgang nehmen. Vielleicht hat daher keiner dieser Teile — gleichwie sie entwicklungsgeschichtlich alle miteinander zusammenhängen — eine isoliert dastehende, nur ihm allein eigentümliche endokrine Funktion; sondern es vermag einer für den andern — wie es besonders deutlich für das Alternieren von Corpus luteum und Interstitium hervortritt (Cesa Bianchi) — stellvertretend einzuspringen.

5. Unvollständige Isolierung der „Pubertätsdrüse".

Nochmals sei Bucuras Ausspruch verwertet, daß dort, wo die interstitielle Drüse sich vorfindet, auch Follikel entweder noch vorhanden oder vor nicht langer Zeit vorhanden gewesen seien. Wo dieser Satz in der Gegenwart spricht, findet er — wie wir sahen — auf Steinachs Eierstockstransplantate Anwendung, die nach sehr langer Zeit noch einzelne, wenn auch degenerierende Follikel ausbilden. Und soweit derselbe Satz in der Vergangenheit spricht, ist er sogar auf die röntgenisierten Eierstöcke anwendbar.

Im transplantierten Hoden wiederum, wo das Samengewebe bald und gründlich schwindet, sind es dafür die Sertolischen Zellen, die sich — solange nicht das ganze Transplantat seinem Absterben entgegengeht — hartnäckig, wenngleich in abnehmender Menge erhalten und Harms (1914, S. 125) einer Mitarbeit an den zu beobachtenden innersekretorischen Wirkungen dringend verdächtig erscheinen, zumal sie laut Montgomery nichts weiter sind als umgewandelte primäre Sexualzellen.

Nun scheint es freilich im höchsten Grade unwahrscheinlich, daß all jene vereinzelten und unvollständig entwickelten generativen Elemente (Follikel- in den Eierstocks-, Sertolische Zellen in den Hodentransplantaten) für Erscheinungen ursächlich sein sollten, deren Anwachsen und Abflauen vielmehr so deutlich mit Vermehrung und Verminderung der Zwischensubstanz einhergeht. Und die Abstammung der letzteren von primären Geschlechtszellen kann, wie Steinach (1916) selbst hervorhebt, an der Tatsache nichts ändern,

daß nach erfolgter Umwandlung in Zwischenzellen diese es sind, die die übrigen sexuellen Veränderungen beherrschen.

Es kann deshalb gar nicht oft genug betont werden, daß ein grundsätzlicher Gegensatz der Meinungen — zumal zwischen Bucura und Steinach — überhaupt nicht besteht; sondern ein Gegensatz, der — wie so oft in der Wissenschaft — zum Streit um Worte herabzusinken droht. Nach Bucura sind es die Follikel und ihre Derivate, die das Amt einer innersekretorischen Drüse versehen; nach Steinach ist die Pubertätsdrüse nichts anderes als die Summe der obliterierten Follikel und ihre Auflösung im Stroma. Dergestalt richtig ausgedrückt, kann weit eher — wenn nicht von Übereinstimmung — so doch von naher Verwandtschaft der beiden Anschauungen gesprochen werden.

6. Innere Sekretion als allgemeine Eigenschaft.

In meiner „Allgemeinen Biologie", S. 103, begründete ich die Anschauung, das polyglanduläre System der Wachstums- oder Blutdrüsen — die Pubertätsdrüsen eingeschlossen — stelle nur einen Spezialapparat der inneren Sekretion dar, analog anderen beim Vielzeller eingetretenen Arbeitsteilungen, während beim Einzeller in seiner einen Zelle alle Funktionen vereinigt sind. Die äußere Sekretion (Sekretion schlechthin) der einzelnen Zelle muß im vielzelligen Organismus — woferne die Elemente nicht oberflächlich liegen und die Verbindung zur Oberfläche nicht durch Ableitungswege hergestellt ist — zur „inneren" Sekretion werden.

„Da jedes Gewebe seinen eigenartigen Stoffwechsel hat, dessen Produkte chemisch von denen anderer Gewebe verschieden sind, so wird der ein Gewebe passierende Saftstrom chemisch verändert, denn er hat ja die Sekrete des durchflossenen Gewebes in sich aufgenommen. Der Saftstrom nimmt aber nicht nur auf, sondern gibt auch ab und — selbst verändert — gibt er natürlich andere Stoffe ab, die ihrerseits das beteilte Gewebe chemisch beeinflussen." Schon Theophile de Bordeu (1775) hat eine ähnliche Anschauung ausgesprochen.

Was diesbezüglich für alle Körperzellen gilt, gilt auch für die Keimzellen: daß sie sezernieren (auch innerlich sezernieren), ist ein allgemein physiologisches und biochemisches Postulat. Und wenn die Zwischenzellen Derivate der Geschlechtszellen sind („abortive Genitalzellen" — Nußbaum), so werden die Sekrete beider Zellarten keine sehr verschiedenen sein. Nur hat die interstitielle Drüse, wo sie überhaupt vorhanden ist, sich wiederum als Spezialistin der inneren Sekretion eingerichtet und durch die Spezialisierung jedenfalls vervollkommnet; die der Reproduktion treu gebliebene Keimdrüsenpartie wirkt darin wohl nur nebenbei mit und tritt nur gelegentlich ergänzend und mit quantitativ schwächerem Erfolg für die ganz endokrin gewordene Drüsenpartie ein.

Bei den Wirbellosen — auch jenen, die eine deutliche Abhängigkeit der sekundären Geschlechtsmerkmale von den Gonaden verraten

und zugleich den Vorfahren der Wirbeltiere nahestehen: Ringelwurm! — ist die Differenzierung in den embryo- und hormonerzeugenden Teil noch undurchgeführt: hier besorgt das reproduktive Gewebe noch beide Funktionen. Bei den Wirbeltieren ist die Differenzierung durchgeführt, aber wir begegnen vermittelnden Sonderfällen, wo für die endokrine Aufgabe eine eigene rudimentäre Keimdrüse (Bidderscbes Organ) bereitgestellt ist, die kein Zwischengewebe ausbildet, aber auf die reproduktive Funktion ihres Keimgewebes zugunsten der hormonalen Funktion verzichtete. Bei den Säugetieren, für die allein Steinach die ausschließende hormonale Wirksamkeit des Zwischengewebes festgestellt und behauptet hat, ist gegenwärtig ersichtlich der Höhepunkt jener Spezialisierung erreicht.

C. Zusammenfassende Schlußfolgerung.

Auf Grund dieser allgemeinen Überlegungen dürfen wir jetzt darangehen, aus dem derzeitigen Stand unserer Kenntnis über Funktionsteilung der Keimdrüse das Fazit zu ziehen.

1. Nach den Versuchen Steinachs und seiner Vorgänger, die ebenfalls schon annähernde Isolierung der Zwischensubstanz erreichten; besonders aber nach den sehr beweisenden Röntgenbestrahlungsversuchen von Steinach und Holzknecht darf als Gewißheit hingenommen werden, daß der Zwischensubstanz an der Aufgabe, die Geschlechtsmerkmale zu entwickeln und auf der Höhe zu erhalten, mindestens bei den höheren Wirbeltieren der Hauptteil zufällt.

2. Der von Steinach geschaffene Terminus „Pubertätsdrüse" für das Zwischengewebe sowohl des Hodens, wie des Eierstockes besteht daher vollkommen zu Recht.

3. Wenn Spuren anderer Gewebe (Sertolische Zellen im Hoden, Follikel im Eierstock) in der isolierten Pubertätsdrüse zurückbleiben oder nachträglich aus ihr regenerieren, so ist das dem Schlusse Nr. 1 nicht hinderlich. Es kann gar keine Rede davon sein, daß sie allein (und nicht die Pubertätsdrüse) die phasischen, periodischen und ständigen Geschlechtsabzeichen beherrschten. Der zeitliche und stofflich-räumliche Kausalnexus zwischen dem Hochkommen der Geschlechtsabzeichen und dem Überhandnehmen der Pubertätsdrüsenzellen ist zu offenkundig, um einen anderen als den sub 1 gezogenen Schluß heute noch zu rechtfertigen.

4. Dagegen ist die Pubertätsdrüse, was die Ausschließlichkeit ihrer innersekretorischen Funktion anbelangt, auch jetzt noch Problem. Die in isolierten Pubertätsdrüsen zurückgebliebenen oder sich aus ihr neuerdings bildenden generativen Elemente könnten sich in untergeordneter Weise an der Hormonbildung beteiligen; sie könnten im umgekehrten Falle — bei starkem Rückgang bis fast völligem Schwund eigentlicher Pubertätsdrüsenzellen — deren Rolle so weit ausfüllen, um wenigstens die Rückbildung der Sexusattribute zu verhüten.

5. Schluß 4 wird besonders nahegelegt durch die zunehmende Evidenz, daß generative und interstitielle Zellen sich von Urgeschlechtszellen herleiten. Zwischen den primären Sexualzellen fand — zumindest bei den Wirbeltieren — Funktionstrennung statt: die einen werden zu Keim-, die anderen zu Hormonbildnern. Morphologisch entspringen also die Zwischenzellen aus Keimzellen, und bei manchen Tieren kann auch Neubildung von Hodenkanälchen aus Zwischenzellen des Testikels verfolgt werden. Physiologisch werden die Zellen dieser innigen und wechselseitigen genetischen Beziehung wohl ebenfalls folgen. Überdies sind Arbeitsteilungen bei Lebewesen selten so durchgreifend, daß nicht jeder Teil die Teilfunktionen jedes anderen in kümmerlicher Form zurückhielte. Bei den Keimzellen ist die Wahrscheinlichkeit unvollkommener Funktionssonderung a priori größer, weil sie in ihrer Eigenschaft als undifferenziertes Keimmaterial den Einzellern auch darin gleichen, daß sie alle Lebensverrichtungen in sich vereinen.

6. Die Arbeitsteilung zwischen generativen und interstitiellen Zellen dürfte vollendet sein in dem Sinne, daß diese keine Embryogenese mehr schaffen; nicht aber in dem Sinne, daß jene keine Hormonogenese mehr leisten. Etliche Tatsachen, die wir kennen lernten (ohne Zwischensubstanz bestehende Geschlechtsdrüsen und Geschlechtsmerkmale; Anwachsen der letzteren nach Darreichung isolierter generativer Substanz), lassen bisher keine andere Deutung zu: bei niederen Tieren für sich allein, nach Abgliederung einer eigenen Pubertätsdrüse aber doch noch akzessorisch und kompensatorisch, üben auch die produktiven, reproduktiven Gewebe des Keimstockes auf die Herstellung des reifen Geschlechtszustandes einen innersekretorischen Einfluß aus.

IV. Antagonismus („Spezifität") der männlichen und weiblichen Pubertätsdrüse.

Die erstmalig durch Steinach voll und dauernd gelungene, mit somatischen Folgeerscheinungen verbundene Vertauschung der Keimdrüsen zwischen Männchen und Weibchen hat endgültig darüber belehrt, „daß Ovarien und Hoden eine antagonistische Wirkung ausüben", wie Steinach sich ausgedrückt hat: Wo die weibliche Pubertätsdrüse fördert, da hemmt die männliche, und wo die männliche fördert, da hemmt die weibliche*). Man könnte mit Steinach auch sagen: die Pubertätsdrüse fördert das Wachstum der homologen und hemmt das Wachstum der heterologen Geschlechtsmerkale" (Lipschütz 1917 e).

Aus dem Vergleiche zwitteriger Mißbildungen war die Wechselwirkung von Förderung gleich-, Hemmung verschiedengeschlechtiger Merkmale bereits 1901 von Curt Herbst erschlossen und unter der

*) Vgl. hierzu aber auch die S. 337, Fußnote, dargestellte Anschauung von Knud Sand (Pflügers Arch. 173. 1918. S. 1 bis 7), wonach der normale Organismus (mit seiner homologen Geschlechtsdrüse) gegenüber einer heterologen Geschlechtsdrüse immun sei.

Herrschaft „formativer Reize“ stehend vorgestellt worden. Die deskriptive und komparative Betrachtung von Zwittern, auf die man vor Gelingen des Austauschexperimentes angewiesen war, hatte aber noch einer zweiten Vermutung Raum gegeben.

Die Existenz aller erdenklichen Kombinationen von primären und sekundären Geschlechtsmerkmalen bei Hermaphrodismus verus und secundarius — derart, daß homologe mit heterologen bunt gemischt vorkommen und Fälle bekannt sind, wo das Vorhandensein von Hoden mit allen sonstigen Merkmalen des weiblichen Geschlechtes verknüpft ist und umgekehrt — führte Halban (1903) zu folgender Annahme. Die Keimdrüsen üben zwar einen protektiven Einfluß auf die übrigen Geschlechtsmerkmale aus; es ist aber gleichgültig, ob ihn die zuständige oder die gegengeschlechtige Keimdrüse ausübt: der Eierstock vermag ebensogut die männlichen wie der Hoden die weiblichen Attribute zu protegieren. Die inneren Sekrete der Keimdrüsen seien nicht spezifisch, sondern identisch.

A. Tatsachen, die eine unspezifische Wirkung der Keimdrüsen möglich erscheinen lassen.

Die Pseudohermaphroditen, auf die Halban sich stützen durfte, um die Identität der Hoden- und Eierstockswirkung darzutun (etwa wohlgebildete Weiber mit Hoden), scheiden aus, seitdem Steinach neue Einsichten in die Zusammensetzung der Pubertätsdrüse vermittelt hat: histologische Untersuchung von Keimdrüsen, die makroskopisch kein Zeichen von Zwitterigkeit verraten, mikroskopisch jedoch die Anwesenheit gegengeschlechtiger Pubertätsdrüsenzellen kundtun (wie im Hoden des Homosexuellen, Steinach und Lichtenstern 1918), wird ergänzt von experimenteller Zwitterbildung, wo von zweierlei eingepflanzten Keimdrüsen wiederum nur die beiderlei Pubertätsdrüsenzellen funktionierend zurückbleiben. Diese Einsichten gewähren eine große Vereinfachung und Vereinheitlichung der Lehre vom Zwittertum, insoferne sie das Ausmaß gegengeschlechtiger Merkmale am Zwitter lediglich von der Menge in seinen Keimdrüsen vorhandener gegengeschlechtiger Pubertätsdrüsenzellen abhängen lassen.

Es gibt aber andere Tatsachen, die für unspezifische Wirkung der Gonaden zu sprechen scheinen. Hierher gehört ein von Steinach selbst (1910) erhobener, von Harms bestätigter Befund, daß nicht bloß Hoden-, sondern auch Eierstocksubstanz den Umklammerungsreflex männlicher Froschkastraten auszulösen vermag. Derselbe Nachweis glückte Harms ferner bei Parallelvereinigungen (Parabiosen) der Frösche: in einem Falle wurde das kastrierte Männchen mit einem Weibchen verbunden; und jenes erhielt in der Verwachsung seinen Umklammerungstrieb! Meisenheimer (1911) erweiterte noch diese Erfahrungen, indem er nicht allein den Amplexus, sondern sogar die Daumenschwielen des Frosches durch Einbringung von Ovarialstoffen in den Rückenlymphsack hervorrufen konnte.

Umklammerung wie Schwielen treten allerdings, wie alle Experimentatoren übereinstimmend aussagen, nach Anwendung des Eierstockes schwächer auf als nach Verwendung des Hodens. Daraus ginge also schon hervor, daß ihre wirksamen Substanzen nicht identisch, sondern quantitativ verschieden seien; andererseits sprachen die aufgezählten Beobachtungen wennzwar nicht für quantitative, so doch für qualitative Gleichartigkeit der Hoden- und Eierstockswirkung.

Leider obwalten schwere Bedenken, daß Ergebnisse, bei denen es auf solch immerhin feine Abstufungen der innersekretorischen Erfolge ankommt, an dem bisher benützten Objekt (dem Frosch) in einer Weise gewonnen werden können, die eine zuverlässige theoretische Folgerung ermöglicht. Wie nämlich Steinach, Halban, Harms und G. Smith einhellig wahrgenommen haben, ist das Wiederauftreten des Umklammerungsreflexes und der Begattungsschwielen durch die Kastration nicht völlig aufgehoben: wenn auch schwächer als beim hodentragenden, ist die jahresperiodische Evolution und Involution jenes psychischen und dieser somatischen Brunstmerkmale doch beim hodenlosen Frosch (vorausgesetzt, daß er in gutem Ernährungszustande gehalten wird) noch durch etliche Brunstzeiten hindurch weiterzuverfolgen. Nachträgliche Hodeneinpflanzung in den Kastraten kann sie ja zweifellos wieder mächtig in die Höhe bringen; ob aber der dazwischen liegende Grad der Eierstockswirkung sicher auseinandergehalten werden kann von demjenigen Evolutionsgrad, der ohne Hilfe eines Keimdrüsenhormons auftritt, muß zweifelhaft erscheinen.

Nebenbei bemerkt, wird das Anwachsen der Schwiele und des Umarmungstriebes beim Froschkastraten gewöhnlich auf eine gewisse Unabhängigkeit dieser Geschlechtscharaktere von den Keimdrüsen zurückgeführt; es wäre aber vielmehr der keineswegs gleichgültige Unterschied zu beachten, daß wir die Säugetiere, an denen wir die Abhängigkeit ihrer Sexusattribute vom Keimdrüsenhormon studieren, präpuberal kastrieren, die Frösche dagegen wohl stets erst postpuberal; und daß die Kastration nach der Geschlechtsreife auch bei Säugern viel schwächere, zuweilen gar keine Folgen mehr nach sich zieht.

Immerhin ist die Form, in der Lipschütz (1914, 1917e) die für Spezifität sprechenden Befunde Steinachs und den gegen Spezifität sprechenden Befund Meisenheimers vereinbart hat, auch aus sonstigen Erwägungen heraus vollauf berechtigt: Wahrscheinlich bestehen die wirksamen Elemente der Pubertätsdrüsen nicht aus einem chemischen Stoff, sondern aus einem Gemisch von Verbindungen, unter denen sich sowohl geschlechtsspezifische, als auch nicht-geschlechtsspezifische befinden dürften.

In diesem Zusammenhange wird außerdem ein bisher übergangener Umstand zu berücksichtigen sein, auf den ich 1912 und in meiner „Allgemeinen Biologie" (S. 169) hinwies: gegensätzliche Extreme derselben Reizqualität wirken identisch, aber durchaus verschieden von den mittleren Reizstärken. Hitze hat auf das Farbkleid der Schmetterlinge denselben Effekt wie tiefer Frost, dagegen sind die Formen aus

mäßiger Wärme und Kälte untereinander und von den Extremformen ıbweichend. Viele Widersprüche unserer Erfahrungen über innere Se- ıretion wären gelöst, dürfte man von chemischen Reizen dasselbe an- ıehmen, was dort für thermische Reize gilt: bestünde zwischen Menge ınd Erfolg wirksamer Substanz keine durchlaufende Parallele, sondern ıchlüge an bestimmten Punkten der Reizskala die gerade Proportionalität n verkehrte um. Unstreitig gibt es Tatsachen, die in solchem Sinne ;edeutet werden können. So fördert das Corpus luteum, wie allseitig nerkannt, als hormonbereitende Drüse die weiblichen Geschlechtscha- aktere; retardiert aber ebenfalls nachgewiesenermaßen Menstruation nd Brunst (L. Loeb). Die Follikeltätigkeit beeinflußt das Corpus luteum nfänglich „im fördernden Sinne, hindert jedoch, daß die Follikel bis ur Berstung heranreifen" (Herrmann und M. Stein). Zum substanzi- llen Moment tritt hier ein zeitliches, das sich aber auf jenes vielleicht urückführen läßt: bei fortgesetzter Zuführung von Corpus luteum-Sub- anz wird allgemach diejenige Menge erreicht, wo Förderung in Iemmung umschlägt oder das Zuviel ebenso wirkt wie ein uwenig. Wir sehen uns vor der Aufgabe, eine Komplikation der Vor- änge zu prüfen, wonach einerseits heterologe Pubertätsdrüsen eben ihren geschlechtsspezifischen auch identische Wir- ungen entfalten; andererseits möglicherweise homologe Pu- ertätsdrüsen an demselben Erfolgsorgan je nach ihrer Mäch- igkeit und demzufolge in verschiedenen Zeiten auch ant- gonistische Wirkungen hervorbringen.

B. Antagonismus und Geschlechtsdifferenzierung.

Eine Überlegung ähnlicher Art, wie wir sie anstellten, um neben er erwiesenen innersekretorischen Hauptfunktion interstitieller Elemente ie Mitwirkung generativer Elemente plausibel zu machen, hat nunmehr ıch hier Platz zu greifen: wo es gilt, neben einer spezifischen noch ie unspezifische Hormonwirkung von Hoden und Eierstock zu erklären, ird man sich abermals zweckmäßigerweise ihres einheitlichen Ur- prunges erinnern.

Die Verfolgung der stammesgeschichtlichen Geschlechtertrennung ihrt tief ins Protistenreich hinein, wo aus allem Anschein nach gleich- rtigen und gleichwertigen Isogameten erstmalig in allen Graden er Ungleichheit Heterogameten (Mikrogameten, die den Samen- ellen; Makrogameten, die den Eizellen höherer Tiere entsprechen) ls zur Kopulation bestimmte Zellindividuen auftreten.

Männliche und weibliche Elemente machen dergestalt keinesfalls ine Ausnahme von dem allgemeinen Entwicklungsgesetze der)ifferenzierung aus ursprünglich Undifferenziertem. Vollzieht ich ihre Scheidung zwar auf sehr früher Stufe, so vermag dies ihre Entstehung aus Indifferentem nicht zu verwischen. Die gemeinschaft- iche Wurzel, aus der Männlichkeit und Weiblichkeit entsprangen, und lie der gemeinschaftlichen Wurzel des Tier- und Pflanzenreiches (der

Metazoen und Metaphyten) nahesteht, macht es sofort begreiflich, inwieweit sie noch heutigentages neben auseinanderstrebenden gemeinsame Eigenschaften aufweisen mögen; daher auch Stoffe, die von ihren morphologisch nach zweierlei Richtung divergierenden Keimstöcken produziert werden, neben ebenfalls auseinandergehenden physiologischen Wirkungen solche entfalten, die übereinstimmen.

C. Begriffskritik an den Bezeichnungen: „Spezifisch", „antagonistisch".

Steinach hat aber nachgewiesen, daß die Wirkungen der beiderlei Pubertätsdrüsen jedenfalls in ihrer überwältigenden Mehrheit antagonistische sind. An diesem Ergebnis wird nie mehr gerüttelt werden können. Solange nur die Feminierungsreihe vorlag, glaubte ich selbst (1912, S. 165, 170) — ebenso wie gegenüber den Versuchen von Bresca (Kammerer 1912, S. 167) und hauptsächlich auf Grund des Befundes von Meisenheimer (1911) über identische Wirkung von Testikel- und Ovarialinjektionen beim Frosch — mit einer bloß quantitativen Wirkungsverschiedenheit auskommen zu dürfen, die den Hormonen von Hoden und Eierstock innewohne. Ferner glaubte ich damals, als noch verhältnismäßig wenige Fälle vorlagen, Einwände erheben zu dürfen wie ich sie bei Bucura (1914 S. 9) lese: „Steinachs Versuche sollten in größerem Maßstabe streng kritisch nachgeprüft werden, dann wird es sich erst einwandfrei feststellen und umgrenzen lassen, was bei den Resultaten einfache Kastrationsfolge, was Einfluß der ausgetauschten Keimdrüse, schließlich wie viel Zufall, was normale Variation, was auch ohne Transplantation vorkommende heterosexuelle Geschlechtsmerkmale sind".

Ich kenne die Versuche und Versuchsobjekte Steinachs nicht etwa bloß aus der Literatur, sondern aus vielfältiger eigener Anschauung und weiß heute, selbst skeptisch gewesen, daß sie durch glückliche Anordnung und erstaunlichen Materialreichtum Fehlerquellen, wie die eben aufgezählten, restlos überwunden haben. Zumal nach der wunderbaren Reziprozität, die den Feminierungs- durch die Maskulierungsserien hinzugefügt wurden, kann kein Zweifel mehr darüber aufkommen, daß die heterologe Geschlechtsdrüse eine wirkliche Umstimmung hervorbringt: und zwar nicht bloß — wie wiederum Bucura (l. c.) einwirft — „höchstens vereinzelter Geschlechtsmerkmale", sondern der gesamten Geschlechtlichkeit, bisher noch abgesehen von ihrer Fertilität.

Mit dem innersten Wesen der Geschlechtertrennung und Getrenntgeschlechtigkeit hängt es zusammen, daß man den Terminus „Spezifische Wirkung" doch nur mit Vorbehalt darauf anwenden soll. Der andere Terminus „antagonistische Wirkung" — von Steinach auf die Förderung und Hemmung im selben Geschlechte angewendet — ist in der Tat keineswegs damit gleichbedeutend und auch für den gegensätzlichen Effekt auf die verschiedenen Geschlechter bei weitem vorzuziehen. Der von Lipschütz (zuerst 1914) verwendete Terminus „geschlechtsspezifische Wirkung" ist ebenfalls brauchbarer als „spezifische Wirkung" schlechthin. Es handelt sich nämlich um Wirkungen und Erscheinungen von jener besonderen Spezifität, wie sie

nter vielen anderen, in der Natur verwirklichten Fällen die Geschlechter eigen; das ist nicht dieselbe Spezifität, die wir etwa der Reaktion betimmter Chemismen zuschreiben, die nur ihnen allein (kraft ihrer beonderen Affinität) eigentümlich ist. Die Geschlechtsspezifität ist auch icht Spezifität in dem Sinne wie die der Sinnesorgane, wenn sie nur iit einer bestimmten Empfindungsqualität auf alle Reizqualitäten (z. B. er Opticus mit Lichtempfindungen auch auf mechanische Reize) antrorten.

Spezifität hat disparate Wesenheiten, Antagonismus aber nur onträre Wesenheiten zur Voraussetzung. Spezifität betätigt sich n Qualitätsunterschieden, Antagonismus an Quantitätsunterschieden von olcher Beschaffenheit, daß sie in einem Koordinatensystem auf der ositiven und negativen Strecke der Abszissenachse eingetragen, von inem Indifferenz- oder Nullpunkt aus auf entgegengesetzten Seiten iner Gradskala sich befinden müßten.

Man denke sich (Abb. 24) ein System gleichlanger, parallel beestigter Stäbe — etwa wie bei einer Schulrechnenmaschine: — ich ann einige der Stäbe nach rechts ausziehen, andere nach links, dritte ı ihrer Lage belassen. Das Stabsystem ist in beiden Stellungen ein nd dasselbe geblieben; nur die Ausladung seiner Bestandteile ist eine eilweise konträre geworden. Die ausgezogenen Stäbe repräsentieren Geschlechtsmerkmale, die ruhig belassenen geschlechtlich indifferente Artıerkmale. Selbstredend erschöpft das einfache Schema nicht die Iannigfaltigkeit der Natur: namentlich hätten wir uns, um die Geschlechtsunterschiede vollständiger zu symbolisieren (Abb. 25), einige täbe, die bei „Männlichkeit" lang sind, bei „Weiblichkeit" kurz vorastellen und umgekehrt. Immer noch wäre Material und Anordnung er Stäbe qualitativ gleich geblieben; nur quantitative Unterschiede er Größe und Stellung sind angebracht, ergeben jedoch bereits so erschiedene Bilder, daß man zwar nicht der eigenen Konstruktion, rohl aber vermutlich dem Naturvorkommen gegenüber an Qualitätsifferenzen zu glauben geneigt wäre. (Vgl. Abb. 24 und 25, S. 370.)

Von derselben Beschaffenheit — selbstverständlich komplizierter, ber doch nicht über den Rang quantitativer Antagonismen hinauseichend — vermute ich nun nicht bloß die Verschiedenheit der Gechlechter, sondern auch die der geschlechtsspezifischen Wirkungen ihrer itoffe, des „Gynäzin" und „Andrin", — um M. Hirschfeldsche Termini zu gebrauchen. Gleicht jenes etwa einer Kraft, die ein betimmtes Stäbchen im sonst identischen Stabsystem nach links verängert, so dieses einem Agens, welches dasselbe Stäbchen nach rechts ausdehnt oder aber verkürzt. Da keine Fundamentalverschiedenheiten labei gesetzt werden, sind die beschriebenen Wirkungen zwar antagoistisch, nicht aber oder doch nicht notwendigerweise spezifisch.

Die (neben den Steinachschen geschlechtsspezifischen) vorkommenden Wirkungen von identischer, nur graduell verschiedener Richtung (Steinachs, Harms', Meisenheimers Reaktionen von Hoden- und Ovarialsubstanz auf Umklammerungsreflex und Daumenschwiele des

Frosches) sprechen sehr dafür, daß wir es bei der Geschlechts-„Spezifität“ in der Tat nur mit einem relativ einfachen Antagonismus zu tun haben. Vor allem aber sprechen dafür (wie angedeutet) viele Tatsachen der phylogenetischen und ontogenetischen Geschlechtsentwicklung, denen wir uns jetzt zuwenden; jedoch um ihrer selbst willen, um ihre eigene Problematik an der Hand dessen zu erörtern, was die Untersuchungen von Steinach und seiner Mitarbeiter dazu beitrugen.

A
a
b
c
d
e

B
a
b
c
d
e

C
a
b
c
d
e

Abb. 24. Einfaches Schema zur „Spezifität“ (genauer: Antagonismus) der Geschlechtsunterschiede:
A (phylogenetisch-ontogenetische) Ausgangsform, *B* ♂, *C* ♀; *a*, *c*, *e* indifferent gebliebene Merkmale, *b* und *d* Geschlechtsmerkmale.
(Original.)

A
a
b
c
d
e

B
a
b
c
d
e

C
a
b
c
d
e

Abb. 25. Einfaches Schema zur „Spezifität“ (besser: Antagonismus) der Geschlechtsunterschiede:
A (embryonale und stammesgeschichtliche) Ausgangsform, *B* ♂, *C* ♀; *a* und *e* indifferente Merkmale, *b*—*d* Geschlechtsmerkmale.
(Original.)

V. Die Geschlechtsanlage. (Asexualität oder Bisexualität?)

1. Die „Indifferenz“ des Somas im embryonalen und infantilen Zustande.

Steinach hatte die experimentelle Erfahrung gemacht, daß der kindliche Organismus sich beliebig in die weibliche oder männliche Richtung drängen (feminieren oder maskulieren) lasse, je nachdem, welche Keimdrüse man ihm an Stelle seiner eigenen einverleibt. Für Steinach lag es daher besonders nahe, eine indifferente Anlage des Organismus zu vermuten. Er drückt sich darüber (1912 S. 106) folgendermaßen aus: „Es ist nicht notwendig, die hermaphroditische oder bisexuelle Anlage der Keimdrüsen zum allgemeinen biologischen Prinzip zu erheben, wie dies wiederholt geschehen... Es würde sich eher empfehlen, bis zur Differenzierung des Keimstockes von einem asexuellen Zustand zu sprechen.“

Lipschütz (in allen einschlägigen Schriften) macht diese Anschauung zu der seinigen und führt sie noch einen Schritt weiter: der Embryo sei asexuell und habe erst von der zur Differenzierung gelangten Pubertätsdrüse maskuliert oder feminiert zu werden. Lipschütz unterscheidet daher die natürliche Maskulierung, bzw. Feminierung von der experimentellen: diese von Steinach geprägten Ausdrücke waren bis dahin nur für den Fall verwendet worden, als im Laboratorium die einem jugendlichen Organismus zustehende Keimdrüse durch die unzuständige mit den uns bekannten Folgeerscheinungen ersetzt wird; Lipschütz verwertet die Termini in erweitertem Sinne auf die normale Ontogenese. Vertauschungsversuch und Ontogenese gleichen einander darin, daß ein asexueller Körper durch die in ihm wirkende Keimdrüse geschlechtlich differenziert wird. Nur, weil dies schon der normale Weg sei, gelinge auch die Umstimmung: nämlich eben so lange der Körper wirklich asexuell und deshalb für Sexualhormone noch bildsam ist.

Hier erhebt sich bereits eine Schwierigkeit. Steinach und Lichtenstern (1918) haben ja die Umstimmung nicht bloß an infantilen, sondern auch an erwachsenen Individuen vollzogen. Da es gelang, einen geschlechtsreifen Homosexuellen zu maskulieren, müßte man folgerichtig auch von ihm voraussetzen, er sei vor gelungener Operation „asexuell“ gewesen, während er bis in die zytologischen Details als Hermaphrodit nachgewiesen war.

2. Die sexuelle Determiniertheit der Keimzellen.

Lipschütz ist ferner genötigt, seine Ansicht von der Asexualität des Keimlings mit den geläufigen Tatsachen des sexuell determinierten Keimes abzufinden. Hier trifft er mit Tandler und Groß zusammen, die gleichfalls die Annahme einer asexuellen Anlage (zu der sie hauptsächlich auf Grund ihrer Erkenntnis gelangt waren, daß die zum Verwechseln übereinstimmende männliche und weibliche Kastraten-

form eine ihrer Geschlechtsmerkmale entkleidete neutrale Speziesform darstellt) mit der Annahme einer geschlechtlichen Bestimmung im Ei vereinbart hatten. „Die Auffassung, daß die Anlage des Somas asexuell ist", sagt Lipschütz (1918b), „berührt in keiner Weise die Frage, zu welchem Zeitpunkt und durch welche Momente die Bestimmung des Geschlechtes erfolgt. Denn die Annahme eines asexuellen Soma besagt ja nur, daß die geschlechtbestimmenden Momente sich in den zur Differenzierung gelangten Pubertätsdrüsenzellen gewissermaßen konzentriert haben, um durch das Mittel der Pubertätsdrüsenzellen schließlich auch das Geschlecht des Soma zu bestimmen. Ob das Geschlecht schon im Ei bestimmt ist oder nicht, ist eine Frage für sich. Aber auch wenn man annimmt, daß das Geschlecht schon im Ei bestimmt ist, so ist damit nicht ausgeschlossen, daß schließlich nur einige wenige Zellen, die Pubertätsdrüsenzellen nach Steinach, die Führung in der sexuellen Gestaltung des Somas übernehmen."

Lipschütz' Gedankengang ist hier (entgegen seiner eigenen Ansicht und Absicht) in die für das biologische Erkennen so verhängnisvoll gewordenen Bahnen geraten, die mit einer schroffen Scheidung von Keimplasma und Soma operieren. Nur tritt hier an Stelle des Keimplasmas, das in den Kernen der Keimzellen konzentriert ist, — die Pubertätsdrüse, in deren Zellen die geschlechtsbestimmenden Faktoren sich konzentriert haben: eine rein willkürliche Annahme! Dem sexuell determinierten Keimplasma wird unvermittelt ein asexuelles Soma gegenübergestellt: da aber nicht nur die Pubertätsdrüsenzellen sich von den Urgeschlechtszellen ableiten, sondern auch die übrigen somatischen Zellen durch Zellteilung aus der befruchteten (spätestens vom Augenblicke der Befruchtung an geschlechtlich differenten) Eizelle abstammen, so ist nicht einzusehen, wie irgendwelche Zellen es vermieden haben sollten, die Geschlechtsanlage des Keimes mit zu übernehmen. Die Geschlechtsanlage wird ja nicht aufgeteilt wie etwa die Anlage zur Bildung des Nerven-, Muskel-, Verdauungssystems mit ihren besonderen Eigenschaften; sondern sie wird dem Gesamtorganismus mitgeteilt; ihr Ergebnis ist dessen entfaltete Sexualität, die nicht bloß an räumlich begrenzten Stellen zur Geltung kommt, sondern — wie R. Hertwig sich ausdrückt — die Grundstimmung, die allgemeine Tonart des Organismus bildet.

Muß also die Keimzelle notgedrungen ihre sexuelle Stimmung auf die Gesamtheit von ihr abstammender Körperzellen übertragen, so lautet jetzt die Frage (zu der Lipschütz nicht Stellung nimmt): Von welcher Beschaffenheit ist jene sexuelle Stimmung oder Bestimmtheit der Keimzelle? Darauf läßt sich heute die einzige Antwort erteilen: Sie ist nicht indifferent!

Zuerst sind es die Heterochromosomen, welche anzeigen, ob die geschlechtliche Entwicklung nach der männlichen oder weiblichen Richtung neigt. Sollten aber sogar die Heterochromosomen — für die Wirbeltiere sind neuerdings derartige Zweifel aufgetaucht — keine untrüglichen, frühesten Geschlechtsmerkmale abgeben, so wären in der Kernplasmarelation, der Schwierigkeit willkürlicher epigamer

Geschlechtsbestimmung, dem Mendelschen Verhalten von Merkmalen bei geschlechtsbegrenzter Vererbung, dem übereinstimmenden Geschlecht bei Polyembryonie mit Einschluß der eineiigen Zwillinge weitere Beweise gegeben, die eine asexuelle Keimesanlage schlechterdings ausschließen.

Daß schon die Keimzelle sexuell differenziert sei, wird außerdem biogenetisch nahegelegt durch die (von uns bereits herangezogene) Tatsache, daß die Geschlechtsdifferenzierung in der Stammesgeschichte bei den Einzellern erfolgt. Freilich erfolgt sie dort höchstwahrscheinlich aus einem indifferenten Urzustand des Plasmas; dieser aber wiederholt sich in der Keimesgeschichte des Vierzellers nicht mehr. Entspricht zwar die Keimzelle biogenetisch dem Einzeller, so besitzt sie doch nicht all seine palingenetischen Eigenschaften, sondern ist mit caenogenetischen Anpassungsmerkmalen beladen (vgl. die O. Hertwigsche Lehre von der „Artzelle"); zu letzteren gehört in gewissem Sinne auch ihre primäre Sexualität.

3. Die heterologen Geschlechtsmerkmale des getrenntgeschlechtigen Individuums.

Wenn also die befruchtete Keimzelle bereits ihre geschlechtliche Bestimmung in sich trägt: wie kann es dann geschehen, daß so oft gegengeschlechtige Symptome an getrenntgeschlechtigen Lebewesen auftauchen? Steinach (1912, S. 106) meinte zwar, derartige Vorkommnisse seien zu selten, um allgemeine Konsequenzen aus ihnen zu ziehen. Aber erstens sind positive Fälle immer beweisender als negative; eigentlich enthüllt jede Mißbildung allgemein biologische Gesetze (z. B. Mehrfachbildungen das Wesen der Polarität und Symmetrie beim Wachstum — H. Przibram). Zweitens dürfte die „Seltenheit der Fälle" zu bestreiten sein: dies auf Grund der reichen und notgedrungen doch ganz unvollständigen Zusammenstellungen von Zwittern (Neugebauer, Reuter, Winkler, Boas, Gruber, Lilienfeld, Shattock und Seligmann, Bertkau u. v. a.); ganz allein die Homosexualität (Hirschfeld, Moll, Bloch u. a.), deren Zugehörigkeit zum Zwittertum wir jetzt dank Steinach besonders gut einsehen lernten, hebt das Vorkommen des Gegengeschlechtes über den Rahmen der Ausnahmserscheinung hinaus. Ziehen wir vollends die Embryologie heran, so erstrecken sich echt zwitterige Phänomene auf ganze Tierklassen, entweder ausnahmslos (Amphibien — Pflüger, R. Hertwig, Kuschakewitsch, Harms) oder häufig (Säuger — Tourneux, Popoff, Harms). In den Hodenkanälchen neugeborener Säuger fanden Popoff und Harms „fast regelmäßig" noch typische Eizellen („Ovules mâles" — Popoff), von denen vielleicht die Chorion-Epitheliome des Hodens ihren Ausgang nehmen.

Und wenn Steinach an der vorhin zitierten Stelle hinzufügt: „So sieht man z. B. in der Menopause doch nur ausnahmsweise männliche Charaktere auftreten, die Unzahl der Frauen bleibt frauenhaft bis zum

Tode", so möchte das nur cum grano salis gelten; der Gesamthabitus bleibt so. Genauere Analyse würde aber vielleicht sogar in jedem Einzelfalle ein, wenn auch untergeordnet bleibendes, gegengeschlechtiges Merkmal oder die Verstärkung eines solchen in kritischen Zeiten bei Mann und Weib feststellen können.

4. Die durchgängige Bisexualität des Körpers und Keimes.

Daher sind zahlreiche Forscher verschiedenster Forschungsgebiete zur Anschauung gelangt, daß sich in jedem Individuum (auch getrenntgeschlechtlicher Organismen) beide Geschlechtsmöglichkeiten vereinigt finden: von Anatomen nenne ich Waldeyer, von Zoologen Plate, Woltereck, de Meijere, von Biologen Ch. Darwin, Semon, R. Goldschmidt, Morgan, Davenport, von Botanikern Strasburger, Correns, Göbel, von Periodologen Fließ, Schlieper, von Psychologen Weininger, Swoboda. Ulrichs sprach schon 1862 aus, in jedem Embryo befinde sich ein doppelgeschlechtlicher Keim der Virilität und Muliebrität. Bestünde nicht die vorhin in Erinnerung gebrachte Evidenz, daß der Keim bereits geschlechtlich determiniert ist, so ließen sich alle doppelgeschlechtigen Erscheinungen sehr gut auf dem Boden einer indifferenten Anlage verstehen: sowohl von dieser wie von einer zwitterigen Anlage könnten sie ausgehen. Jede der beidgeschlechtlichen im selben Individuum vereinigten Merkmalsgruppen könnte aus einer eigenen Keimesanlage ihren Ursprung genommen haben — dann wäre die Anlage bisexuell; oder sie könnten sich aus Indifferenz abgespalten haben — dann wäre die Anlage asexuell.

Manche Forscher haben sich noch nicht recht für das eine oder andere entschieden. So spricht Harms (1914) S. 40 die Möglichkeit einer zwitterigen Anlage aus; S. 75 sieht er jeden Organismus mit großer Wahrscheinlichkeit als doppelgeschlechtig an, zitiert aber dafür S. 76 Nußbaum, der 1880 folgendes sagte: „Man wird demgemäß die Geschlechter nicht als etwas Verschiedenes, ihre Entstehung nicht als die fortschreitende Ausprägung eines von vornherein gegebenen, aber latenten und nicht in die Erscheinung tretenden Gegensatzes auffassen." Und S. 162 schreibt Harms selbst: „Für die Vertebraten wie auch sonst bei Metazoen werden wir immer mehr dahin gedrängt, daß eine zwittrige Ausgangsform vorhanden sein mußte, wie denn bei Vertebraten die geschlechtliche Anlage auch heute noch zunächst eine indifferente ist." Zuweilen werden hermaphroditische und indifferente Anlage ihrem Wesen nach miteinander verwechselt. Rohleder schreibt (S. 8, bzw. 4): „Man muß ferner bedenken, daß jeder Mensch, ja jedes Säugetier ab ovo — oder richtiger gesagt, ab origine — hermaphroditisch angelegt ist, und daß dieser embryonale Hermaphroditismus niemals vollkommen schwindet." „Wir wissen ja schon seit langem, daß auch beim Menschen die Uranlage des Geschlechts embryonal eine hermaphroditische ist; d. h., daß die Geschlechtsorgane beider Geschlechter aus einer gemeinsamen Anlage hervorgehen, in der für beide sexuelle Indifferenz herrscht."

Aber die Keimesanlage ist eben — wie vorhin bereits schlagwortartig begründet — nicht indifferent: ihre geschlechtliche Entwicklungsrichtung ist unter dem Mikroskop sichtbar zu machen. Und daher bleibt von den beiden Erklärungsmöglichkeiten gegengeschlechtiger Erscheinungen des embryonalen wie adulten Lebens nur die bisexuelle Anlage übrig. Ein restlicher Widerspruch ist scheinbar und löst sich deshalb leicht: cytologisch läßt sich nur eine geschlechtliche Anlage nachweisen; an Heterochromosomen und Kernplasmarelation läßt sich nur ersehen, ob der Keim männliche oder weibliche Entwicklungsrichtung einschlagen wird; nach mikroskopischem Befund könnte man den Keim eher für rein- statt gemischtgeschlechtlich halten. Da er sich später tatsächlich als gemischtgeschlechtlich herausstellt, so liegt nur folgende Annahme offen:

Schon im Keim sind beide Geschlechtsanlagen gegeben; aber diejenige, die im späteren Leben des getrenntgeschlechtlichen Organismus vorwaltet, ihn cum grano salis zum Manne, zum Weibe macht, ist dieselbe, die am frühesten, d. h. schon in der Keimzelle sichtbar wird; und sie ist offenbar schon dort stärker betont. Wir dürfen uns mit Woltereck dieses stärkere „Betontsein" am einfachsten auf chemischer Basis vorstellen: beide Geschlechtsanlagen im Keim als Stoffe (Androplasma, Gynoplasma) von enzymatischer Beschaffenheit; die zukunftssichere Anlage wird aktiv als Ferment, die andere bleibt zunächst, von der ersten gehemmt, passives Proferment. In welcher Weise die Fermente etwa auf sichtbare Kernelemente (Chromosomen) lokalisiert sind, ist hierfür nebensächlich. „Entwickelt sich der Keim", so habe ich mich in meiner „Allgemeinen Biologie" S. 205 ausgedrückt, „zum getrenntgeschlechtlichen Individuum, so bleiben kümmerliche Reste der andersgeschlechtlichen Anlage trotzdem dauernd in ihm erhalten. Diese mußte verkümmern, weil die stärkere Entwicklungstendenz der zu voller Ausprägung gelangten Anlage beizeiten die Oberhand gewann; wird aber die letztere, siegreiche Anlage zu einem späteren Termin geschwächt, so könnte die ehemals unterlegene Anlage nachträglich erstarken und innere Sekrete entsenden, deren Wirkung in Form zwitteriger Merkmale zum Ausdruck käme."

Das ist aber wiederum ganz die Auffassung Steinachs, wie er selbst unter Bezugnahme auf obige Stelle 1916, S. 22 (Fußnote 1) hervorhebt. Nur mit dem Unterschied, daß Steinach den Wettbewerb zweier Geschlechter in demselben Organismus erst einsetzen läßt, nachdem sich aktuell zweierlei Pubertätsdrüsenzellen in derselben Pubertätsdrüse entwickelt haben, während ich zweierlei Geschlechtsanlagen und damit potentiell den Wettbewerb zwischen ihnen schon in denselben Keim verlege. Mit dem ferneren Unterschied, daß Steinach im Ausbrechen eines Kampfes zwischen zweierlei Pubertätsdrüsenzellen (1912, S. 105) nur „seltene Ausnahme von der Regel" erblickte, ich dagegen die Regel selbst. Steinach nahm, im übrigen an einer asexuellen Anlage festhaltend, die Zwitterigkeit des Heranwachsenden für fakultativ; ich halte, eine bisexuelle Anlage voraus-

setzend, die niemals restlos unisexuell wird, die Zwitterigkeit für durchgängig und zum mindesten im Keim für obligat.

Von diesen Unterschieden, die sich inzwischen ausgeglichen haben abgesehen, war die Übereinstimmung unserer Ansichten seit je eine gute; man lese nur Steinach, 1912, S. 105, 106: „Unter dieser Voraussetzung werden z. B. beim männlichen Individuum die überwiegenden männlichen Pubertätszellen zunächst die Wirksamkeit der vorhandenen weiblichen Pubertätszellen hemmen, und es tritt demgemäß rein der männliche Geschlechtscharakter mit allen seinen Attributen in die Erscheinung. Es kann nun vorkommen, daß durch Erkrankung oder durch vorzeitige Schwächung die männlichen Pubertätszellen leiden und daß infolgedessen nicht allein die homologen Charaktere an Kraftfülle einbüßen, sondern auch die vorhandenen weiblichen Pubertätszellen durch Fortfall der Hemmung „aktiviert“ werden und jetzt ihren fördernden Einfluß auf einzelne oder mehrere heterologe Merkmale betätigen. So kann, um an die üblichen Beispiele zu erinnern, bei dem Mann eine Mamma, bei der Frau ein Bart, beim Cervidenweibchen Geweih, bei der Henne Hahnenfiedrigkeit entstehen.“

Heute ist die Übereinstimmung eine vollkommene geworden. Etwa in folgenden Sätzen drückt sich die gegenwärtige Auffassung Steinachs aus (mündliches Diktat): „Vor Differenzierung der Keimdrüse zur Pubertätsdrüse befindet sich der Embryo im Zustande latenter Bisexualität; wenn die Differenzierung des Keimstockes eine durchgreifende, d. h. nach der einen oder anderen Geschlechtsrichtung überwiegende ist, entstehen ausgesprochen männliche oder weibliche Individuen. Wenn dagegen die Differenzierung des Keimstockes eine unvollständige ist — ohne entschiedenes Überwiegen der einen oder anderen Richtung —, so entstehen Zwitter, und zwar je nach Aktivität der geschlechtsverschiedenen Pubertätsdrüsenzellen jeweils eine der unzähligen Formen des Hermaphroditismus.“

Auf Vollausbildung gegengeschlechtiger Merkmale kommt in der Tat das Meiste an, wenn die Doppelgeschlechtlichkeit des Einzelindividuums bewiesen werden soll. Wie ich es (1918 b, S. 14) ausdrückte: „Nicht die Anwesenheit rudimentärer Geschlechtsattribute, die scheinbar ausschließliches Eigentum des anderen Geschlechts sein sollten, sondern die gelegentliche Entwicklung jener Rudimente zum Höhepunkte dessen, was sonst nur im fremden Geschlechte erreicht wird, ist ein Zeugnis doppelgeschlechtiger Anlage. Daß Männer ihre Brustdrüse bis zur Milchergiebigkeit bringen; daß Frauen den längsten Vollbart beschämen; daß Hennen hahnenfiedrig und Hähne hennenfiedrig werden können, schließt die Beweiskette, die von der Existenz einer inneren Zwitteranlage (Spuren heterologer Keimdrüsen und Geschlechtswege) eröffnet und von den modernen Resultaten der Geschlechtsbestimmung und Geschlechtsverwandlung erweitert wird.“

Sogar nur die spontane, natürliche Höchstausbildung gegengeschlechtiger Rudimente ist strengsten Beweisforderungen gewachsen:

der künstlichen Geschlechtsumwandlung gegenüber könnte man einwenden, hier seien die notwendigen Stoffe, um eine neutrale Anlage weiblich bzw. männlich auszugestalten, von außen her (durch Einpflanzen der entsprechenden Keimdrüse mit ihrem Fermentgehalt) beigestellt worden. Nur die selbsttätige Entwicklung zeigt, daß jene Fermente für beiderlei Bedarf schon vorher innen vorhanden waren, und daß heterologe Transplantation für die in Minorität befindlichen höchstens eine Unterstützung, Kampfeshilfe bedeutete, um ihren Sieg durchzusetzen.

Ohne höhergehende Ausbildung aber sind die vielberufenen gegengeschlechtigen Rudimente (Morgagnische Hydatide, Paradidymis, Appendix epididymitis, Uterus masculinus beim Mann; Paroophoron, Gartnerscher Kanal beim Weib) noch unbeweisend für doppelgeschlechtige Veranlagung, weil sie zur Not als Überbleibsel einer indifferenten Anlage gedeutet werden können; dies um so mehr, wenn sie vorübergehend (Ductus Muelleri beim Mann; Ductus Wolffi beim Weib) in den Dienst einer außergeschlechtigen Funktion treten. Dann sind sie — wie Tandler hervorhebt — nicht anders zu deuten als das Erhaltenbleiben funktionslos gewordener oder durch Funktionswechsel persistierender Rudimentärorgare überhaupt. Vor allem aber ist das Vorhandensein andersgeschlechtiger Rudimente zu begreifen unter der Voraussetzung, daß sämtliche Geschlechtsmerkmale ursprünglich noch nicht Geschlechts-, sondern Art- oder Gruppenmerkmale (Systemmerkmale) waren, die mit Sexualität nichts zu schaffen hatten und sich deshalb meist im Besitze beider Geschlechter befanden. Diese Voraussetzung, von Tandler für die sekundären Geschlechtsmerkmale begründet (z. B. Milchdrüse aus Schweißdrüsenaggregaten hervorgegangen, die später in den Dienst mütterlicher Brutpflege traten und beim Männchen verkümmerten), habe ich (Kammerer 1912, S. 210 u. f.) auch auf die primären Geschlechtsmerkmale erweitert, sogar mit Einschluß der Ei- und Samenzellen, bezüglich deren man allerdings zu den Protisten hinabsteigen muß, um den anfänglichen Kommunismus derjenigen Eigentümlichkeiten einzusehen, die heute auf Ovulum und Spermium ungleich verteilt sind.

Wie ich a. a. O. des näheren ausführte, verliert aber unter derselben Voraussetzung der Streit, ob asexuelle oder bisexuelle Anlage, jeden Boden: die Geschlechtsmerkmale waren anfänglich Eigentum der ganzen Art, beim Männchen wie Weibchen gleichmäßig ausgeprägt; folglich sind sie es noch heute beim Keim oder sogar Keimling derselben Art, bzw. ihrer Nachfahren, weil der Urzustand des Gemeinbesitzes sich biogenetisch wiederholt. Je weiter aber (phylogenetisch wie parallel ontogenetisch) die Scheidung der Geschlechter fortschreitet, desto größer wird die Ungleichmäßigkeit jenes Besitzes; die Merkmale sind inzwischen unter den hormonalen Einfluß der von allen anderen getrenntgeschlechtig gewordenen Primärorgane (gonochoren Gonaden) geraten; ein und dasselbe Merkmal wird unter diesem Einfluß (meist) beim Männchen gefördert, beim Weibchen gehemmt oder (seltener) um-

gekehrt. Das Merkmal bleibt aber auch weiter gemeinsamer Besitz in der Form, daß es, wenn es in einem Geschlecht hypertrophiert, im andern gewöhnlich nicht spurlos verschwindet; ja darüber hinaus in der Form, daß der kümmerliche Rest bei gegebener Konstellation die hypertrophische Entwicklung nachholen kann.

5. Instruktive Pflanzenzwitter.

Weit anschaulicher als im Tierreich, wo uns meist mehr minder fertige Zustände entgegentreten, deren eigentliches Werden sich im Keim vollzieht und erschlossen werden muß, sind die dargelegten Verhältnisse im Pflanzenreiche an seinen variableren und plastischeren Endformen vergleichend zu ersehen. Denken wir zunächst an einen Typus normalen hermaphroditischen Reifezustandes: etwa die Gartennelke mit voll funktionierenden weiblichen (Fruchtblätter) und männlichen Organen (Staubblätter). Von gleichmäßiger Ausbildung und Funktionsausübung beider zur Verkümmerung der einen oder anderen gibt es innerhalb derselben Familie (der Nelkengewächse) alle Übergänge.

Bei Silene vulgaris beispielsweise hat sich ein Dimorphismus herausgebildet, demzufolge manche Blüten verkürzte Staubgefäße neben einem mächtigen Stempel, andere einen kleineren Stempel besitzen, umgeben von langen, ihn weit überragenden Staubgefäßen; weder dort die Staubgefäße noch hier der Stempel können aber als Kümmerorgane bezeichnet werden in dem Sinne, daß sie ihre Geschlechtsfunktion nicht mehr ausüben. Beide Blütenformen sind noch richtig zwitterig, aber jene mit Überwiegen des weiblichen, Zurückweichen des männlichen Anteils, diese umgekehrt. Bei Dianthus Carthusianorum geht die Geschlechtsdifferenzierung einen Schritt weiter: neben den häufigeren zwitterblütigen finden sich rein weibliche Stücke, bei denen die Staubblätter nun wirklich funktionslos und rudimentär geworden sind. Bei Lychnis treten neben weiblichen auch männliche Exemplare auf, mit verkümmerten Fruchtblättern; ja die Getrenntgeschlechtigkeit ist hier zur Regel, zwitterige Exemplare mit Ebenbürtigkeit von Staub- und Fruchtblättern sind selten geworden. Schließlich ist bei Melandryum der Hermaphroditismus durchgängigem Gonochorismus gewichen; doch so, daß in der männlichen Pflanze noch Stempel-, in der weiblichen Pflanze Staubblätterreste sichtbar blieben. Und jederzeit vermögen sich Einflüsse Geltung zu verschaffen (Brandpilz Ustilago violacea befällt den Stempel weiblicher Melandryen und bewirkt mächtiges Auswachsen der normal nur in Form winziger Knöpfchen vorhandenen Staubblätter), welche bei Unterdrückung der ausdifferenzierten eine Reaktivierung der rudimentierten Organe hervorrufen.

6. Potentielle Hermaphrodisie des Keimes und aktuelle Gonochorie des Erwachsenen.

Meinungsverschiedenheiten — auch wissenschaftliche — entstehen und erhalten sich oft unter dem Schutze einer mangelhaften Begriffs-

analyse und fehlerhaften Nomenklatur. Darum ist es nicht nebensächlich, auseinanderzusetzen, daß der Ausdruck: „zwitterige oder hermaphroditische Anlage“ unglücklich ist. Denn herkömmlich versteht man unter einem zwitterigen Zustand das simultane Vorhandensein oder sukzedane Sichtbarwerden von beiderlei Geschlechtscharakteren am ausgebildeten Individuum. In solchem Sinne ist der Keim nicht zwitterig.

Ebensowenig ist er indifferent. Er befindet sich in einem Zustande, der zwischen Indifferenz und Zwitterigkeit die Mitte hält und außerdem zu Reingeschlechtlichkeit hinüberneigt. Er birgt die Anlagen (Entwicklungsmöglichkeiten, etwa in Form von Fermenten) für Mann und Weib — insoferne ist er zwitterig; er enthält sie aber nicht präformistisch ausgebildet, etwa in Form getrennter, nebeneinander liegender Partikel —, insoferne ist er indifferent; und eine der beiden Anlagen (geschlechtlichen Entwicklungstendenzen) überwiegt mit der Anwartschaft, später zu dominieren — insoferne ist er (und diese Anlage kann morphologisch in Form eines Plus an Chromatin im Ei- oder Samen- oder Befruchtungskern sichtbar sein) sogar getrenntgeschlechtig bestimmt.

Ich habe diesen Zustand des Keimes (1913, 1915) als „potentielle Hermaphrodisie“ bezeichnet: beim erwachsenen Organismus entwickelt er sich entweder zu aktueller Hermaphrodisie oder zu aktueller Gonochorie. Noch besser wäre es, den immer noch zu Mißdeutungen Anlaß bietenden Ausdruck „Hermaphrodisie“ für die Kennzeichnung des Keimzustandes gänzlich zu vermeiden. Man könnte den Terminus „Zwitterigkeit (Hermaphrodisie)“ für den wachsenden bzw. erwachsenen Organismus reservieren, dagegen den Terminus „Doppelgeschlechtigkeit (Bisexualität)“ für den Keim. Am treffendsten bliebe etwa jedes Mißverständnis ausgeschlossen, würde man mit Beziehung auf den Keim stets von einer **latenten Bisexualität** sprechen (vgl. bereits S. 376).

Der Keim wäre danach durchgängig (latent) bisexuell: seine verborgene, doppelgeschlechtige Anlage kann sich entweder zu einer zwitterigen (hermaphroditischen) Endform fortbilden oder zu einer getrenntgeschlechtigen (gonochoren) Endform verschieben. Im ersten Fall war die doppelgeschlechtige (bisexuelle) Anlage äquiliber, im zweiten Falle nicht äquiliber. Wo ein zwitteriger Endzustand, vom doppelgeschlechtigen Anfangszustand ausgehend, erreicht wird, hätte man wieder obligaten Hermaphroditismus (die meisten Blütenpflanzen; gewisse Hydroidpolypen, Ringelwürmer, Lungenschnecken, Seescheiden, vereinzelte Fische, weiblicher Maulwurf nach Tourneux) und fakultativen Hermaphroditismus zu unterscheiden. Letzterer kann als „Mißbildung“ (Tandler) bei jedem sonst getrenntgeschlechtlichen Organismus aus dem bisexuellen Keimzustand verwirklicht werden.

Noch auf folgende Art führt ein Ausweg aus dem Widerstreit, der zum bloßen Wortstreit ausartete: will man sich auf das phänomenologische Moment beschränken, so kann man Keim und Keimling schließlich

auch als „indifferent“ (weniger glücklich mit Rücksicht auf Geschlechtsunterschiede an Keim- und allen späteren Zellen als „asexuell“) bezeichnen. Man muß sich diesfalls nur dessen bewußt bleiben, daß jene Bezeichnung in einem gewissermaßen an der äußeren Erscheinung haftenden Sinne geschieht, der nicht in das genetische Wesen des Organismus und organischen Keimes eindringt, welches eben bisexuell geartet ist. Ja dieser phänomenologische „Indifferentismus“ (bei latentem Bisexualismus!) muß sogar dem Kastraten zugebilligt werden, dessen neutral gewordene Formen und Gefühle gleich denen des Embryos und Kindes neu einsetzenden Hormonen gegenüber jederzeit im Sinne ihrer doppelgeschlechtigen Veranlagung reagieren. Erst eine Unterscheidung zwischen sexuell determiniertem Keim und sexuell indeterminiertem Soma führt von Grund auf in die Irre; während die Bezeichnung „sexuelle Indifferenz“, wenn sie für Keimesanlage und embryonales Soma gemeinsam gilt, in einem gewissen Grade zutrifft.

Es soll dann damit entweder nur charakterisiert werden, was greifbar, grob sichtbar an die Oberfläche tritt; oder die Bezeichnung setzt voraus, daß eine Art Indifferenz vorgetäuscht wird, weil ein Gleichgewichtszustand hergestellt ist, wenn männliche und weibliche Anlage einander in den Wirkungen zunächst aufheben oder in Schach halten, ehe die stärkere Anlage in vorherrschende Aktion tritt. In meinen Vorträgen „Geschlechtsbestimmung und Geschlechtsverwandlung“ (1918 a, S. 87) verglich ich diesen Anlagenzustand einer zwar ungleich belasteten, aber durch Arretierung in Horizontalstellung gehaltenen Wage: nach Freigabe der Arretierung (d. h. im Gefolge der Befruchtung, Entwicklungserregung) sinkt die Wagschale mit dem schwereren Gewicht (betätigt die stärkere Geschlechtsanlage ihr Übergewicht).

VI. Geschlechtsbestimmung.

1. Steinachs Maskulierung und Feminierung ist keine Geschlechtsdeterminierung s. str.

Die Ergebnisse Steinachs über Vermännlichung und Verweiblichung räumen gründlich auf mit denjenigen, bis heute herrschenden Ansichten, die in der Geschlechts-„Bestimmung“ ein präformistisches Fait accompli ersehen, woran sich im postgametischen Leben nichts mehr ändern läßt. Jene Anschauung, wonach alle Teilprobleme der Geschlechtsentwicklung, Geschlechtsverteilung und Geschlechtsbestimmung (im engeren Sinne) sich in starren Regeln erschöpfen, die von der Chromosomenordnung und dem Mendelschen Zufallsgesetze vorgeschrieben werden (Correns, Cuénot, Bateson, Punnett, Doncaster, Minot, Morgan, Stevens — um nur etliche Hauptvertreter zu nennen), hat endgültig Schiffbruch gelitten dadurch, daß ein weiteres Teilproblem hinzukam und auch bereits gelöst wurde: die Geschlechtsverwandlung.

Damit ist nicht gleichbedeutend, daß der Vorgang, wie er sich bei Maskulierung und Feminierung nach Steinachs Pfropfungsmethode

vollzieht, im theoretischen Wortsinne ein geschlechtsbestimmender Vorgang ist. Er zeigt in seinem Effekt, daß die Umwandlung des Geschlechts noch auf sehr späten Stufen möglich ist; daß das Geschlecht nichts von vornherein unwandelbar Gegebenes, daß die zweifellose und mikroskopisch sichtbare geschlechtliche Tendenz des Keimes keine unwiderruflich „bestimmte“ ist. Aber das Mittel, womit der Effekt erreicht wurde, ist im logischen Sinne kein geschlechtsdeterminierendes Mittel. Die Frage der Geschlechtsdeterminierung lautet ja: Von welchen Einflüssen hängt es ab, wenn im sich entwickelnden Organismus das eine Mal Hoden, das andere Mal Eierstöcke entstehen? Die ihn im ganzen bald zum Männchen, bald zum Weibchen stempeln? Durch Steinach wird aber der wesentlichste Geschlechtsbestandteil, das essentiale Organ, welches die Geschlechtsdifferenzierung der übrigen, genitalen und extragenitalen Organe, wennzwar nicht allein weiterbestimmt, so doch vollendet — eben dieses primäre Geschlechtsorgan wird dem Organismus fertig beigestellt: die männliche oder weibliche Pubertätsdrüse wird ihm einverleibt und hiermit die wichtigste Vorbedingung, nach der sich die übrigen Bedingungen der Geschlechtsentwicklung einrichten. Deshalb sagt auch Rohleder (S. 10): „Steinach hat nicht das Geschlecht als solches durch organische Umwandlung im Körper geändert, sondern die Keimdrüsen nur mechanisch vertauscht, aber keine Umwandlung von Hoden in Eierstöcke resp. umgekehrt erzielt. Diese mechanische Keimdrüsenvertauschung hat nicht das Geschlecht bestimmt resp. nicht verändert, sondern nur die sekundären Geschlechtscharaktere, also auch den Geschlechtstrieb.“

2. Pubertätsdrüsenzellen und Geschlechtsdifferenzierung.

Den Anteil, den schon die zuerst auftretenden interstitiellen Zellen an der weiteren Geschlechtsentwicklung nehmen mögen, finde ich bei Harms (1914, S. 60, 61) sehr klar ausgedrückt:

„Aus den entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen des Interstitiums des Ovariums wie auch des Hodens geht wohl mit ziemlicher Sicherheit hervor, daß das primäre Interstitium sich ursprünglich aus den generativen Teilen des Körpers, zum mindesten aus dem Keimepithel oder Cölomepithel herleitet. Da ferner diese Elemente schon vor der definitiven Differenzierung in männliche oder weibliche Elemente auftreten, ist es sehr wohl möglich, daß diese Zellen die eigentlich geschlechtsbestimmende Funktion haben und damit auch in erster Linie berufen sind, mit an der Ausbildung der sekundären männlichen und weiblichen Merkmale durch innere Sekretion beizutragen.“ (S. 60.)

„Am wahrscheinlichsten scheint es mir, daß es eigentliche sekundäre Interstitialzellen überhaupt nicht gibt und daß die aus Keimzellen hergeleiteten primären Interstitialzellen auch weiterhin beim erwachsenen Individuum ihre Rolle als Sexusdeterminanten spielen. Wir hätten dann bei den Wirbeltieren die im Tierreich oft beobachtete

Erscheinung, daß mit der höheren Differenzierung ein Teil der entstehenden Zellen ihrem ursprünglichen Zwecke zugunsten einer speziellen Betätigung entfremdet werden. Da bei den Vertebraten durchweg in der Entwicklung von einem indifferenten Zustande aus eine weibliche oder männliche Differenzierungsrichtung eingeschlagen werden muß, so ist es sehr wohl möglich, daß einige Urgeschlechtszellen ausschließlich zu diesem Zwecke umdifferenziert werden, wie das tatsächlich zu beobachten ist, um die Rolle der Geschlechtsdeterminanten zu übernehmen." (S. 61.)

Ich hätte hierzu nur zwei Anmerkungen zu machen: erstens würde ich, wie der vorige Abschnitt begründete, nicht von einem indifferenten, sondern von einem potentiell zwitterigen oder latent bisexuellen Ausgangszustand sprechen; zweitens nicht von Geschlechtsbestimmung (sexueller Determinierung), sondern nur von Geschlechtsverteilung (sexueller Differenzierung), da ich ersteren Ausdruck für die Geschlechtsprägung durch äußere Mittel der Ernährung, Temperatur u. dgl. reserviert wissen möchte (vgl. die Einteilung der Sexualitäts-Teilprobleme in Kammerer 1913, 1915).

Die hervorragende Rolle des früh bereitgestellten Interstitiums mit seinen Pubertätssubstanzen bei der Geschlechtsdifferenzierung zuzugeben, bedeutet nicht dasselbe wie: diese sexuell früh ausdifferenzierte Pubertäts-„Drüse" einem asexuellen Soma gegenübertreten und letzteres erst geschlechtlich bestimmen zu lassen, — eine Vorstellung von Lipschütz, die wir S. 372 zu entkräften suchten. Lipschütz geht ja so weit, die Präexistenz besonderer Anlagen für Geschlechtsmerkmale als unnötig zu erachten (1918 b, S. 212):

„Die Annahme, daß das Geschlecht schon im Ei bestimmt ist, besagt, daß eine biochemische Differenz zwischen einer männlichen und weiblichen Keimesanlage vorhanden ist, und daß diese biochemische Differenz es bedingt, daß sich das eine Mal männliche, das andere Mal weibliche Pubertätsdrüsenzellen im Keime herausdifferenzieren. Aber diese biochemische Differenz braucht ja nur so weit in Betracht zu kommen, als sie Voraussetzung ist für die Herausdifferenzierung geschlechtsverschiedener Pubertätsdrüsenzellen. Besondere weibliche oder männliche somatische Merkmalsanlagen brauchen also auch dann nicht angenommen zu werden, wenn wir uns auf den Standpunkt stellen, daß das Geschlecht schon im Ei bestimmt ist." (Sperrdruck von mir.)

Wenn ich Lipschütz recht verstehe, meint er, daß die geschlechtsverschiedenen Pubertätsdrüsenzellen alle übrigen Geschlechtsunterschiede aus gänzlich undifferenziertem Plasma, also sozusagen aus dem Nichts erst schaffen; daß wir also, wenn wir ganz frühzeitig zu kastrieren vermöchten, die Bildung sekundärer, ja sogar primärer Geschlechtscharaktere spurlos unterdrücken könnten. Demgegenüber besagen alle Versuche mit Entfernung und Wiedereinfügung endokriner Drüsen (nicht bloß der Keimdrüsen), daß die Erbanlagen im Keim qualitativ gegeben sind; dem polyglandulären System obliegt — kraft seiner bald syn-

ergistischen, bald antagonistischen Hormonwirkungen — nur die Aufgabe, qualitativ Gegebenes in richtiger Quantität auszugestalten. So lehrt auch die Kastration, daß es nicht möglich ist, die Ausbildung eines Geschlechtsorganes gänzlich zu verhindern, so wenig es möglich ist, durch Transplantation einer Keimdrüse in den Frühkastraten ein Geschlechtsorgan von Grund auf zu erzeugen, wo vorher kein Ansatz dazu vorhanden war. Nur der dem jeweiligen Geschlecht zukommende Ausbildungsgrad wird durch Fehlen oder Vorhandensein und durch die Menge des vorhandenen Pubertätshormones reguliert.

Dagegen könnte man freilich einwenden, das qualitative Gegebensein und seine nur quantitative Zugänglichkeit für unseren Entnahme- und Wiedergabeversuch sei bloßer Schein und rühre einfach daher, daß wir das hormonproduzierende Organ immer erst in einem Stadium erreichen können, wenn es innersekretorische Wirkungen vermutlich bereits ausgeübt hat; um so eher wenn — wie gerade bei der Pubertäts-„Drüse“ wahrscheinlich — schon seine Vorstadien solche Wirkungen entfalten. Der Einwand ist weder aufrecht zu halten, noch zu widerlegen, weil er über unser derzeitiges Wissen und Können hinausgeht, daher das Problem dem Bereiche seiner Lösbarkeit entrückt. Soweit unsere Erfahrung reicht und fürs erste reichen kann, genießt jedenfalls die früher dargelegte Anschauung den Vorzug.

Wenn wir uns aber diese notwendigen Beschränkungen auferlegen und am wahrscheinlichen Bestehen einer latent bisexuellen Keimesanlage sowie besonderer Erbanlagen für die somatischen Geschlechtsmerkmale festhalten: so kann die Vorstellung eines alles übrige aus diesen Anlagen zeitig herausholenden Pubertätsgewebes, wie Harms und Lipschütz es vertreten, sehr fruchtbar werden; und auch die weitere Vorstellung, die Lipschütz vertritt, daß viele unserer experimentellen Eingriffe nur deshalb negativ ausfallen, weil sie zu spät kommen, und daß demgemäß nur die positiven Ergebnisse in Betracht kommen, wird großen Erklärungswert beanspruchen.

Was also die erstgenannte Vorstellung anbelangt, so wären geschlechtlich differenzierte Pubertätsdrüsenzellen das „primäre Sexualorgan“ in buchstäblicher Bedeutung; dann folgten die Sexualcharaktere des restlichen Körpers als echt „sekundäre“, in denen aber bei solch genetischer Auffassung abweichend vom gebräuchlichen Wortsinne auch die generativen Gewebe und Keimzellen der Gonaden inbegriffen wären. Hier kann unsere früher (S. 361) abgeleitete Vermutung hilfreich sein, daß Pubertätsdrüsenhormone auch von den Keimzellen und ihren Hüllen geliefert werden, die mit den eigentlichen Pubertätsdrüsenzellen eines und desselben Stammes sind. Beide stammen von Urgeschlechtszellen ab; in der Urgeschlechtszelle wäre somit die früheste „Pubertätsdrüse“ gegeben: das primäre Keimepithel wäre sozusagen Matrix, aus der einerseits die Zellen des primären Interstitiums, andererseits — bereits von diesem geleitet — die produktiven Geschlechtszellen

entspringen; drittens endlich — durch hormonale Fernwirkung des primären und des mit diesem genetisch wohl identischen sekundären Interstitiums — die genitalen und extragenitalen Geschlechtscharaktere ihre letzte sexuelle Prägung empfingen.

3. Pubertätsdrüsenhormon und Wachstumsintensität.

Um verständlich zu machen, welche Einflüsse an die Geschlechtsdifferenzierung des gonochoren Individuums sozusagen letzte Hand anlegen, hat nun noch die zweitgenannte Lipschützsche Vorstellung ihre Brauchbarkeit zu erweisen, die sich mit dem Zeitpunkte relativer oder definitiver Fixierung sexueller Merkmale durch die Pubertätsdrüse beschäftigt. Hier vermögen wir der eigenen Darstellung von Lipschütz fast uneingeschränkt zu folgen, bzw. dürfen uns ihr anschließen unter denjenigen Vorbehalten, die im letzten Abschnitt ausdrücklich bezeichnet wurden.

Lipschütz geht von der durch ihn ermittelten (S. 336 auch von uns gewürdigten) Tatsache aus, daß beim Penis des maskulierten Meerschweinweibchens Corpora cavernosa penis, wenn auch nur verkürzt, entwickelt werden, aber kein Corpus cavernosum urethrae. Damit stimmt sehr schön zusammen, daß Tandler und Groß bei Eunuchen umgekehrt das Corpus cavernosum urethrae ausgebildet, die Corpora cavernosa penis hingegen rückgebildet vorfanden. Natürlich liegt angesichts dessen am nächsten die von Tandler und Groß geteilte, im gegenständlichen Falle wohl auch zutreffende Auslegung, daß hier die funktionelle Sonderung zwischen uropoetischem und Zeugungsapparat zur Geltung gelange: nur dieser, dem die Corpora cavernosa penis angehören, sei von der Keimdrüse abhängig und reagiere demgemäß auf Kastration mit Wachstumsstillstand, auf Einführung einer männlichen Drüse mit Wachstumsfortschritt; wogegen jener, dem das Corpus cavernosum urethrae zugehört, von der Keimdrüse unabhängig sei, sich daher nach Kastration des Männchens ungestört weiterentwickle, beim Weibchen aber hierzu auch nach Einpflanzung eines Hodens keinen Anlaß habe.

Mit vollem Recht macht Lipschütz aufmerksam, daß die Folgerung auf „Unabhängigkeit" eines Merkmals von der Pubertätsdrüse strenge genommen niemals bindend sei. Denn wenn sich im Meerschweinweibchen trotz Implantation männlicher Pubertätsdrüsen kein Corpus cavernosum urethrae mehr ausgebildet habe, so mag dies daher rühren, daß die Wachstumsintensität der Corpus cavernosum urethrae-Anlage vor Kastration des Weibchens unter dem Hemmungseinflusse der weiblichen Pubertätsdrüse bereits zu sehr abgesunken war.

Bezüglich des Corpus cavernosum urethrae erlaubt unsere Kenntnis nicht, jene Annahme zu prüfen; dagegen läßt sie sich — in ihrer sehr allgemeinen Bedeutung — an der Gegenüberstellung zweier anderer Organe rechtfertigen: der Penisschwellkörper einerseits, der Brustdrüse andererseits. Diese unterliegt — wie wir

ıörten — beim feminierten Männchen einer Hyperfeminierung; jener – obwohl das maskulierte Weibchen in vieler Hinsicht, z. B. Größe und Jewicht, analog ebenfalls das normale Männchen übertrifft — durchaus eeiner Hypermaskulierung. Der Unterschied ist nun leicht zu erklären: Auf dem Operationsstadium — also bei 2 bis 3 Wochen alten Meerschweinchen — ist die geschlechtliche Differenzierung der Jenitalien bereits sehr weit vorgeschritten: der Penis in mäch·igem Wachstum begriffen, die Klitoris bereits weitgehend gehemmt. hrem Wachstum durch Einpflanzung von Testikeln neuerdings einen lerartigen Impuls zu geben, daß jetzt noch ein richtiger, geschweige lenn übermännlicher Penis daraus umgeschaffen werde, erscheint als mmögliche Leistung. Hingegen trifft die Operation bei der Mamma ›uf noch relativ undifferenziertes Gewebe: die männliche Brust st in jenem Stadium von der jungfräulichen kaum verschieden; ihre igentliche Wachstumsperiode fällt in ein späteres Alter, der Höheunkt erst in die Schwangerschaft. So konnte ein Eierstock, ins inantile Männchen verpflanzt und dort schnell zu einer Pubertätsdrüse on ähnlicher histologischer Beschaffenheit ausgestaltet wie sonst bei iner Graviden, an der unausgebildeten Mamma auch dieselben treibenen Wirkungen vornehmen wie bei einer Graviden, konnte sie bis zum Maximum der Milchsekretion und Säugefunktion emporbringen.

Wenn also ein Organ von herabgeminderter oder zum Stillstand ekommener Wachstumsintensität (die Klitoris ist so ein Fall) einem achträglichen fördernden Einflusse zutrotz die erfahrene Hemmung icht mehr überwindet — vielleicht weil in anderen Fällen Zellenıaterial für Neuaufnahme des Wachsens überhaupt nicht mehr verügbar ist —, so wäre der Schluß: „Jenes Organ hat sich nach er Keimdrüsentransplantation wenig (gar nicht) verändert; olglich ist es von der Keimdrüse relativ (absolut) unabängig“ eben ein Trugschluß. Und wenn ein Organ (das Corpus avernosum urethrae ist möglicherweise so ein Fall) einem nachträgichen hemmenden Einfluß gegenüber die stimulierende Wirkung, die einen Wuchs vorher antrieb oder sogar schon zu Ende brachte, nicht nehr verleugnet, so wäre der Schluß: „Jenes Organ ist nach Kastraion kaum (nicht) zurückgegangen (stehen geblieben); folglich st es von der Keimdrüse relativ (absolut) unabhängig“ wiederum in Trugschluß.

Schon wo es zu zeigen galt, daß auch beim Froschkastraten ein gewisses An- und Abschwellen von Daumenschwiele und Umklammeungsreflex weiterbesteht (S. 302), wies ich darauf hin, daß dies mögicherweise auf der durchgängigen Kastration der Frösche im geschlechtsreifen Alter und vielleicht nicht auf wirklicher Unabhängigkeit der Brunstmerkmale beruhe (S. 366). Noch mehr werden die Vertreter der Unabhängigkeitslehre bei den Insekten-, besonders den Falterexperimenten (hier S. 331 besprochen) allen Anlaß haben, die durch Lipschütz's Analyse der Steinachschen Ergebnisse geschaffenen neuen Ausblicke zu beherzigen.

VII. Praktische Verwertung der Steinachschen Ergebnisse in der Medizin.

Wie zu erwarten, sind Steinach und Mitarbeitern nicht bloß Einwände theoretischer Natur begegnet; sondern Einschränkungen auch in bezug auf die klinische Verwertung entgegengehalten worden. Die folgenden Seiten beabsichtigen, die obwaltenden Bedenken auf ihre Berechtigung hin zu prüfen; dann für die praktischen Möglichkeiten einen vorläufigen Überblick und Ausblick zu schaffen.

1. Operationstechnik.

Steinach und Lichtenstern (1918, S. 8) beschreiben den Vorgang bei der von ihnen durchgeführten Leistenhodentransplantation auf den Homosexuellen wie folgt:

„Zuerst wurde der Patient mit dem Leistenhoden narkotisiert, die Hernie in typischer Weise nach Bassini geschlossen und der Testikel im Zusammenhang mit seinen Gefäßen so freigelegt, daß eine rasche Abtragung leicht möglich war. Inzwischen hatte man den homosexuellen Patienten narkotisiert und vorbereitet. Nun wurde bei diesem in der Inguinalgegend ein Hautschnitt wie bei einer Herniotomie gemacht. Beim Erstnarkotisierten wurde der Leistenhoden abgetragen und in die Hautwunde des Homosexuellen gelegt, um Abkühlung zu verhüten, und jetzt wurde rasch die Hernienoperation beendigt. Nach Abtrennung des Nebenhodens wurde der Leistenhoden in zwei Hälften geschnitten und ein kleines Stückchen davon zur histologischen Untersuchung in Zenkerscher Lösung fixiert.

Nach Freilegung und Spaltung der Fascie des Obliquus externus wurde der Muskel an einer kronenstückgroßen Stelle durch zarte Scarification wund gemacht und die eine Hodenhälfte mit der Wundfläche auf diese Muskelstelle aufgesetzt. Durch zarte Katgutnähte, welche die Albuginea rings an den Muskel hefteten und durch eine Naht, welche seitlich den Muskel faßte, dann durch die Kuppe des Hodens ging, schließlich wieder den Muskel faßte und über der Hodenkuppe zugeknüpft wurde, ließ sich zwischen Hodenquerschnitt und dem scarificierten, hyperämisch gemachten Muskel ein inniger Kontakt herstellen. Die Fascie wurde nicht genäht, um jeden die Ernährung des Implantats störenden Druck zu vermeiden. Die Hautwunde wurde durch Naht vollkommen geschlossen. Hierauf Wiederholung der Operation auf der anderen Seite mit der zweiten Hodenhälfte. Endlich wurde der rechte Hodensack eröffnet, der tuberkulöse Hoden mit Samenstrang und Gefäßen herausgeschnitten und in Zenkerscher Lösung fixiert. Verschluß der Hodensackwunde bis auf eine Drainagelücke.

Während der nächsten 24 Stunden wurden ohne Unterbrechung heiße Tücher auf den Verband gelegt, um in der Implantationsgegend Hyperämie und bestmögliche Wachstumsbedingungen zu erzeugen. Der Verlauf war reaktionslos."

Hinsichtlich weiterer Einzelheiten muß auf die Originalabhandlungen verwiesen bleiben, deren Lektüre ja durch vorliegenden Bericht nicht erspart, sondern dringend empfohlen werden soll. Es kommt noch in Betracht, was Steinach (besonders 1912, S. 78 u. f.; 1916, S. ? Fußnote) über die Technik des Keimdrüsenaustausches bei seinen Versuchstieren, Steinach und Holzknecht (1916, S. 500) über die der Keimdrüsenbestrahlung, Lichtenstern (1916 a, S. 14 u. f.) über Prostatektomie und (1916 b) über Hodentransplantation sagen. Die Technik des Tierversuches ist nämlich selbstredend für entsprechende Anwendung

auf den Menschen nicht gleichgültig: die Steinachsche Methode, die in den bisher beobachteten klinischen Fällen so glücklichen Erfolg hatte, ist ja an Ratten und Meerschweinchen ausgebildet worden.

2. Die Dauerfähigkeit der Transplantate.

Der Einwand, welcher der Steinachschen Transplantationsmethode wohl am häufigsten begegnen dürfte, betrifft das vermutete Zugrundegehen der Transplantate, so daß neben dem augenblicklichen Operationserfolg (Anwachsen der implantierten Keimdrüse und daraufhin zunächst günstige Wirkungen) noch dessen Dauer in Frage stünde; meist werde wohl nur vorübergehender Erfolg zu erzielen sein.

Die bisher vorliegenden Fälle bestätigen eine derartige Befürchtung nicht. Seit der durch Lichtenstern (publiziert 1916b) vorgenommenen ersten Hodentransplantation an einem traumatisch kastrierten Soldaten (bei uns S. 345 besprochen) sind $3^1/_2$ Jahre verstrichen; da die seither zurückgewonnene Vollmännlichkeit in Ehe (Zeugungskraft) und Feldarbeit (Muskelkraft) nicht nachgelassen hat, „kann man wohl von einer nachhaltigen Heilung der Kastrationsfolgen sprechen“. Von einer nachhaltigen Heilung der Homosexualität aber in dem (bei uns S. 325 referierten) Falle des Kanoniers W. V., deren Ausführung 3 Jahre zurückliegt. Sogar gesetzt den Fall, die implantierten Leistenhoden hätten sich jetzt schon der Grenze ihrer Lebensfähigkeit genähert (wofür keinerlei Anzeichen sprechen): so wären wir schon im Besitze eines gewaltigen Fortschrittes gegenüber der gar nicht dauerfähigen, bisher üblichen Organotherapie, wie Rohleder jüngst mit Recht hervorgehoben hat. Es wären dem Operierten doch etliche Jahre des Potenzglückes und der Arbeitsfreude geschenkt; kritische Stadien, für die geistige Gesundheit gefährliche Gemütsdepressionen, menstruelle und klimakterische Beschwerden (letztere wegen leichterer Zugänglichkeit der zu Transplantationszwecken benützten Leistenhoden zunächst bei dem von K. Mendel und De Fleury festgestellten männlichen Klimakterium) könnten überwunden werden; und schließlich wäre es bei der Häufigkeit kryptorcher Testikel (und der verhältnismäßigen Leichtigkeit der Operation für jeweils beide Patienten) auch sehr naheliegend, die Operation zu wiederholen.

Die bis heute viel ausgedehnteren Erfahrungen des Tierversuches lassen aber erhoffen, daß die Erfolge sich nicht auf wenige Jahre beschränken, sondern zumindest bis an die normalen Grenzen der Zeugungsfähigkeit andauern, somit im weitgehendsten Maße definitive sein werden. Hier ist zunächst zwischen Verpflanzungserfolgen beim Eierstock und solchen beim Hoden zu unterscheiden.

Wie mehrfach betont, erweisen sich die Eierstockstransplantate als widerstandsfähiger. Das gilt auch von ihrer Dauerfähigkeit. Steinach (1916 S. 2, ferner mitgeteilt in Steinach und Lichtenstern 1918 S. 5) verfügt über feminierte Meerschweinmännchen, „welche wiederholt gesäugt hatten und 3—4 Jahre hindurch periodisch wiederkehrende Milchsekretion zeigten, die also bis an ihre Lebensgrenze die durch die

Ovarimplantation entstandenen weiblichen Geschlechtscharaktere in unverminderter Stärke beibehielten". Das Meerschweinchen erreicht ein Alter von 4—5 Jahren (laut Harms 1914, S. 293; Rubner gibt allerdings ein mittleres Alter von 6, 7 Jahren an, eine Tabelle bei Korschelt, „Lebensdauer, Altern und Tod", S. 17 verzeichnet gar 8 Jahre); rechnen wir nur 1 Jahr auf die Altersinvolution und berücksichtigen wir, daß ja Steinachsche feminierte Männchen noch überleben und „die seinerzeit infolge der Ovartransplantation weiblich gewordenen Sexuszeichen... in unverminderter Ausprägung" behielten, so läßt sich bei diesen wenige Wochen nach ihrer Geburt operierten Tieren wirklich behaupten: die geschlechtliche Umstimmung habe sich auf ihr ganzes Leben, soweit es auch unter gewöhnlichen Umständen zeugungsfähig zu bleiben pflegt, erstreckt. Und es dürfte gestattet sein, die am Meerschweinchen feststehende Erfahrung nicht nach der absoluten Zahl seit der Operation verflossener Jahre, sondern relativ nach Lebensaltern, und wie viele Jahre sie beim Meerschweinchen einerseits, beim Menschen andererseits umspannen, auf letzteren anzuwenden.

Etwas kurzlebiger ist allerdings der auf weibliche Meerschweinchen verpflanzte Hoden. Laut Steinach (1916, S. 8) verharrt das Transplantat einige Monate im Zustande der relativ reinen Pubertätsdrüse, d. h. mit verödeten Samenkanälchen, wuchernden Leydigschen, intakten Sertolischen Zellen. „Das nächste Stadium kennzeichnet sich durch die Degeneration und den Zerfall der Sertolischen Zellen. Dieses Stadium währt nur eine kurze Weile. Alsbald schmelzen die Samenkanälchen ein, die Pubertätsdrüse besteht bloß aus zerstreuten Lagern Leydigscher Zellen, welche nun von allen Seiten von neugebildetem Bindegewebe eingeschnürt und bedrängt werden." Noch weitere Monate hindurch behauptet sich die Pubertätsdrüse inmitten des Bindegewebes, behauptet damit nach außen hin auch die männlichen Sexuszeichen. „Aber mit dem Einbrechen des jungen Bindegewebes ist das Los des Transplantates mehr oder weniger besiegelt. Um die herangereiften Geschlechtsmerkmale auf der Höhe zu erhalten, habe ich daher oft eine zweite und auch dritte Hodentransplantation an demselben Tier vorgenommen." Bei alledem besaß Steinach ein maskuliertes Meerschweinweibchen, das nach nur einmaliger Hodenimplantation 6 Jahre im vermännlichten Zustande verlebte, ohne daß die Maskulierung rückgängig geworden wäre oder auch nur nachgelassen hätte.

Im großen und ganzen sehen wir uns aber der Lage gegenüber, daß gerade die Eierstocksübertragung, die mit Rücksicht auf die Schwierigkeit der Operation (ehe wir gelernt haben, mit ebensolcher Erhaltungssicherheit heteroplastisch zu transplantieren) beim Menschen kaum in Betracht kommt, größere Dauer verspräche als die Hodenübertragung, für die beim Menschen die relativ leicht zugänglichen und ihrem Träger nutzlosen, oft schädlichen Leistenhoden zu Gebote stehen. Freilich übertreffen, wie gesagt, die bisherigen Erfahrungen gerade mit Transplantationen jener kryptorchen Testikel wohl auch recht optimistische

Erwartungen. Ferner gelingt die Überpflanzung vom Manne auf den Mann — also wo es sich um bloße Heilung von Kastrationsfolgen oder Behebung von Impotenz handelt — leichter als die vom Männchen auf das Weibchen; obschon sich dieser Einfluß mit dem anderen, daß beim Tierversuch vom Bruder auf die Schwester übertragen wird, durchkreuzen und ausgleichen dürfte. Die fortschreitende Operationstechnik wird ein übriges tun.

Noch etwas ist zu beachten: man hat das Urteil über die Dauer von Transplantationserfolgen bisher von makroskopischer Konstatierbarkeit des Transplantates abhängig gemacht; mikroskopische Untersuchung meist nur zur Anwendung gebracht, um ein Transplantat, dessen Vorhandensein ohne weiteres zu sehen oder zu tasten war, auf seine gewebliche Zusammensetzung zu prüfen. Im Verfolg der Steinachschen Untersuchungen stellt sich aber heraus, daß es gar nicht nötig ist, daß sozusagen geformte, von ihrem Substrat selbständig abgegrenzte Reste des ehemaligen oder neugewucherten Transplantates übrig bleiben: „wenn auch die unter der Haut lange sichtbaren und für den tastenden Finger noch länger fühlbaren Implantate der äußerlichen Untersuchung nach und nach entschwanden, so blieben doch an der Verpflanzungsstelle noch nach Jahren Knötchen oder Verdickungen zurück, auf deren muskulösen Böden in Muskelfasern oder in Bindegewebe eingebettet bald breite Lager, bald kleinere Inseln normaler männlicher Pubertätsdrüsenzellen nachzuweisen waren.“ (Steinach und Lichtenstern 1918, S. 5.) Oft mag dieser Nachweis den sich zerstreuenden, das Nachbargewebe sporadisch durchsetzenden Zellennestern gegenüber recht erschwert sein; und doch genügen sie, „um die ausgebildeten männlichen Geschlechtsmerkmale vor Abschwächung oder Untergang zu schützen“.

Wie auf der einen Seite die Sorge unbegründet ist, daß mangelhafte Haltbarkeit der Transplantate die neue Therapie versagen lasse; darf auf der anderen Seite der neueste Fall von Kastrationsheilung darüber beruhigen, daß die Dauer der vor Implantation in entmanntem Zustande verbrachten Lebenszeit kein Hindernis geschlechtlicher Wiedererweckung bilden werde. Im Tierversuche bietet der erwachsene Kastrat mit lange Zeit bestehendem Kastratenhabitus durchaus dieselben Möglichkeiten geschlechtlicher Wiederherstellung (auch Feminierung oder Maskulierung) wie wenige Tage oder Wochen nach der Geburt. Und S. 345 erwähnten wir bereits den der Wiener Gesellschaft der Ärzte am 25. Oktober 1918 vorgestellten Patienten, dessen wegen Hodentuberkulose notwendig gewesene Kastration 10 Jahre zurücklag, und der nun durch Lichtenstern vermittelst Einsetzung zweier kryptorcher Testikelhälften in die muskulöse Bauchdecke vollkommen geheilt worden war.

3. Die Leistenhoden als Herd maligner Entartungen, als Träger von Lues und Pseudohermaphroditismus masculinus.

Rohleder (S. 21) erwähnt die altbekannte, aber aus dem neuen Anlaß aktuell gewordene Tatsache, daß kryptorche Testikel zur Bildung von Carcinomen und besonders Sarkomen disponiert sind. Er sieht die Ursache im ständigen Druck, dem die Hoden im Leistenkanal ausgesetzt sind, von welchem sie aber durch ihre Entnahme und Ansetzung auf einem ihrer Hormone bedürftigen Empfänger befreit werden. „Wir hätten also hier das wohl einzige Beispiel in der Medizin, daß ein Organ, welches für den einen nutzlos ist, ja ihm ev. nur zum Schaden gereicht, dessen Entfernung jedenfalls erwünscht ist, bei einem anderen zur direkten Heilung führt." Nur die vorherige mikroskopische Untersuchung des kryptorchen Hodens bezeichnet Rohleder als eine prophylaktisch wünschenswerte Maßregel.

An Rohleders Erörterung ist mir einiges unklar geblieben. Die mikroskopische Untersuchung setzt doch voraus, daß der Hoden bereits herausoperiert ist: da kann aber nicht gewartet werden, bis ein Hodenstückchen den Fixierungs-, Härtungs- und Färbungsprozeß zur Fertigstellung des histologischen Präparates absolviert hat?! Die mikroskopische Untersuchung kann doch wohl erst nachher stattfinden, wie Steinach und Lichtenstern es aus anderem Grunde tatsächlich ausübten. Ob eine etwaige Disposition zu maligner Entartung bei der histologischen Prüfung entdeckt würde, ist das Zweite, was mir zweifelhaft erscheint. Das Dritte, ob der Druck im Leistenkanal wirklich Entstehungsursache der Geschwülste ist; das Vierte, ob selbst im bejahenden Falle der Hoden an seinem neuen Wachstumsort derart von jedem Druck befreit wäre, um den mechanischen Wucherungsreiz auszuschalten? Die Patienten verspüren — als Symptom erfolgter Innervierung des Transplantates — bei unvorsichtigem Bücken den typischen Hodenschmerz!

In der Tat hörte ich mehrfach einwerfen, daß die Gefahr, die der kryptorche Hoden seinem Träger als Krebskeim bringt, nicht beseitigt ist, wenn der Hoden seinen Träger gewechselt hat. Wir müssen damit rechnen, daß die Disposition zu malignen Geschwülsten vom Spender des Leistenhodens unter Umständen auf seinen hierzu nicht disponierten Empfänger übergeht. Und wir haben uns deshalb mit der Frage abzufinden, ob unter solchen Umständen die ganze Verpflanzungstherapie überhaupt zulässig bleibt.

Meinerseits stehe ich nicht an, die Frage unbedingt zu bejahen. Auch andere Heilmethoden (Mechano-, Chemo-, Organotherapien) bergen ihre individuellen Gefahren, ihre möglichen unerwünschten Nebenwirkungen. Zudem ist die Häufigkeit maligner Entartung beim Leistenhoden durchaus keine solche, daß es ethisch zu rechtfertigen wäre, auf viele Heilerfolge, in denen die Entartung nicht eintreten wird, zu verzichten, weil sie in einzelnen Fällen eintreten kann. Lichtenstern hat nunmehr 10 derartige Transplantationen vorgenommen, nirgends hat sich eine Gesundheitsstörung ereignet.

Eine berechtigte (von Steinach und Lichtenstern 1918, S. 11 gemachte) Einschränkung dagegen bedeutet die Vermeidung stark rerkleinerter, in Rückbildung begriffener Leistenhoden, in lenen auch die Pubertätsdrüsenzellen von der Atrophie betroffen sind; hre Einheilung wäre deshalb nutzlos. Die Prognose, ob solch atro›hische Testikel vorliegen, kann mit annähernder Sicherheit schon beim nakroskopischen Befund getroffen werden. Ferner macht Rohleder larauf aufmerksam (S. 23), daß nur die (bei weitem häufigeren) ein eitigen Kryptorchen geeignete Spender von Pubertätsgewebe dartellen, da doppelseitiger Kryptorchismus oft mit Pseudohermaphroitismus masculinus verknüpft sei. Abgesehen davon, daß die Leisten:oden dann meist einen Grad von Rückbildung erfahren haben, der ie — wie oben gekennzeichnet — als wirkungslos vermuten ließe; räre von ihrer Verwertung (was Rohleder nicht erwähnt) noch aus inem ernsteren Grunde abzuraten. Leistenhoden eines pseudohermphroditischen Individuums könnten ja neben männlichen weibliche Pubertätsdrüsenzellen beherbergen und dann bestehende Homosexualität nicht ur nicht heilen; sondern sogar, wenn sie in einem Kastraten, Impoenten oder Eunuchoiden zu sezernieren anfingen, an ihm homosexuellen rieb hervorrufen!

Geradezu selbstverständlich ist es, daß der Kryptorche vor Überragung seines Leistenhodens Wassermannschen Proben (Steinach ınd Lichtenstern 1918, S. 8) zu unterwerfen und nur, falls sie sowie lie sonstige klinische Untersuchung negativ ausfallen, als Spender des Iodens in Betracht zu ziehen ist.

4. Aussichten auf Heilung der weiblichen Homosexualität.

a) Durch Sterilisierung.

Es wäre nun nächste chirurgische Aufgabe, Heilungsmöglichkeiten, lie dem Manne erschlossen wurden, auch für das Weib zugänglich zu nachen, ungeachtet dessen, daß die weibliche Homosexualität von vornerein keine derartige forensische und soziologische Bedeutung beanprucht wie die männliche. Zu operativer Kastration wird man sich ier nicht gerne entschließen: sie ist nicht ungefährlich; überdies existiert beim Eierstock kein Homologon des Leistenhodens, kein Ovarium, lessen Entfernung bei seiner Besitzerin geboten wäre und das als „reine Pubertätsdrüse“ dem beabsichtigten Zweck zugleich ideale Vorbedingungen mitbrächte. Nichtsdestoweniger ist autoplastische und homoplastische Ovarientransplantation, wo sich günstige Gelegenheit hierzu ergab, wiederholt und mit heilendem Erfolge durchgeführt worden. Beispielsweise wegen Osteomalacie entfernte Ovarien wurden von Cramer, Krönig u. a. fremden Frauen, die wegen Amenorrhöe, Uterus infantilis, klimakterischen Beschwerden, Ausfallserscheinungen nach krankheitshalber vorgenommener Kastration u. dgl. dessen bedurften, implantiert. Über ähnliche Fälle berichten Morris, Glass, Dudley (vgl. deren Zusammenstellung und Besprechung bei Kammerer 1912). In jedem

Falle müßte aber erst eine Spenderin gesucht werden, die sich freiwillig der schweren Operation unterziehen und eines ihrer gesunden Ovarien zur Verfügung stellen würde. Eine solche dürfte sich allzuselten finden um das Verfahren — sogar abgesehen von der Bedenklichkeit des Eingriffes — als irgend aussichtsvoll bezeichnen zu lassen.

Bliebe also im allgemeinen nur die Sterilisation der Homosexuellen selbst, ohne Implantation eines nicht homosexuellen Ovariums. Bloß Sterilisierung wäre gewiß kein lohnendes Endziel, auch wenn sie auf unblutigem Wege — etwa in der durch Rohleder bei Sadismus, Nymphomanie, Satyriasis vorgeschlagenen Form durch Röntgenstrahlen vorgenommen würde. Dabei berücksichtigt Rohleder nicht, daß die Strahlendosierung für den Sterilisierungszweck eine sehr starke in ihrer schädigenden Wirkung kaum auf die Geschlechtsdrüse beschränkte sein müßte, soll die gewünschte Wirkung (bei zu schwacher Dosis nicht ausbleiben oder (bei einer mittleren Dosierung) laut Steinach und Holzknecht nicht das genaue Gegenteil dessen erreichen, was beabsichtigt war: Zerstörung nur des generativen, dagegen Hypertrophie des Zwischengewebes, mit der in ihrem Gefolge auftretenden Hypersexualität! Das hieße also Nymphomanie (in den uns interessierenden Fällen deren homosexuelle Form) geradezu züchten! Auch radiologisch ist eben der Mann leichter zu behandeln als das Weib, weil bei ihm eine derartige Lokalisierung der zu bestrahlenden Fläche (Scrotum) und demgemäß eine Bestrahlungsintensität durchführbar ist, wie sie durch Abdeckung nicht zu bestrahlender Körperflächen beim Weib nimmermehr ermöglicht werden kann.

b) Durch heteroplastische Transplantation.

Ein Weg zur Heilung weiblicher Homosexueller wäre somit erst durch technische Vervollkommnung der heteroplastischen Transplantation gefunden. Anfänge liegen seit langem vor, aber es scheint schwierig, sie bis zur klinisch brauchbaren Stufe, nämlich bis zum funktionellen Dauererfolg zu steigern.

Nachdem Versuche von Arendt, Mc Cone, Lukaschewitsch und Basso negativ ausgefallen waren, erzielten Bucura, Carmichael, Harms, Marshall und Jolly, W. Schultz u. a. positiven Erfolge: Harms an verschiedenen Tritonarten, freilich nur nach vorausgegangener Parabiose; die übrigen Autoren an Säugetieren und Vögeln.

Harms prophezeit der Substitutionstherapie auf dieser Basis — mit Rücksicht auf die biochemischen Differenzen zwischen Individuen und Arten — keine rosige Zukunft: nur Autoplastik sei mit nachhaltigem Erfolge durchzuführen, schon Homoplastik an Ausgleich der biochemischen Differenzen mit Hilfe wechselweiser Bluttransfusionen geknüpft und überdem nur so lange wirksam, als die Transfusionen fortgesetzt werden; mit ihrem Aussetzen gehe das Transplantat zugrunde. Die Transplantation wäre dann eigentlich nutzlos, da ebensowenig von Dauer bzw. ebensosehr an stete Wiederholung des Verfahrens gebunden wie die bisher übliche, bequemere Organotherapie, die

Injektion oder (freilich von unregelmäßigen Erfolgen begleitete) Verabreichung der Hormonpräparate per os oder per rectum. Vollends unmöglich sei dagegen bei höheren Formen „wohl meist" die Heteroplastik.

Harms gründet seinen Pessimismus auf eigene Versuche an Amphibien, von denen (wie zuvor erwähnt) heteroplastische Ovarientransplantation bei Tritonen nur unter Voraussetzung einer Parabiose während der ersten Versuchswoche gelang. Und bei Fröschen glückte hetero-, sowie sogar homoplastische Daumenschwielentransplantation nur unter Voraussetzung der Bluttransfusion. Diese muß freilich das Resultat verbessern; doch sind Harms' Bedenken durch Steinachs Homoplastiken an Säugetieren zur Genüge überholt. Auch hier wollte ja anfangs — speziell beim Testikel — nur Autoplastik glücken; aber das Fortschreiten des Operationsverfahrens hat vorläufig das homoplastische Ziel vollkommen und — wie wir vor kurzem darlegten — auch hinsichtlich der Dauerfähigkeit vorzüglich erreicht; es wird uns schließlich auch die Heteroplastik ermöglichen, für die ja biochemische Hindernisse bestehen, aber solche, die nur graduell diejenigen der Homo- und schon der Autoplastik in plasmafremdes Gewebe übertreffen und keinesfalls grundsätzlich unüberwindlich sind.

Harms eigene Erklärungen seiner relativen Mißerfolge scheinen mir in diesem Punkte etwas gezwungen, teilweise widersprechend zu sein, der biochemischen Spezifität eine übertriebene Rolle zuzubilligen; die Ursachen scheinen mir mehr in äußerlichen Momenten gegeben zu sein: einmal sind Amphibien im ganzen schwierigere Objekte für das transplantative Verfahren, schon weil sie die bei Warmblütlern mögliche Wachstumsbeschleunigung durch Temperatursteigerung in der Transplantatumgebung kaum zulassen; dann ist transplantierte Froschhaut bei den ungestümen Bewegungen der Tiere (siehe nur das Versuchsprotokoll C 1 Nr. 103 S. 318 bei Harms 1914) dem Abstoßen und Abscheuern viel zugänglicher als transplantierte innere Organe. Jene allgemeine wie diese besondere Erschwerung macht sich natürlich bei Autoplastik am wenigsten fühlbar, weil sie am raschesten vonstatten geht, weshalb Harms mit ihr am meisten Erfolg hatte.

Die von Rohleder S. 14 oben für die Organotherapie ausgesprochene Befürchtung, daß artfremde Keimdrüsensubstanz im menschlichen Körper aus stammesgeschichtlichen Gründen unwirksam sein werde, trifft sicher weder für die Organotherapie noch für die Heteroplastik zu: die Schwierigkeiten der letzteren beziehen sich ausschließlich auf das langsamere, unvollkommenere Einheilen des artfremden Gewebes, nicht aber — wofür wir S. 330 bereits eine Reihe von Experimentatoren zu Zeugen angerufen haben — auf die Güte der hormonalen Wirkung.

Steinach vermutet (schon 1912, S. 91, Fußnote 1), die praktische Verwertbarkeit heteroplastischer Eierstockstransplantation sei nur noch eine Frage der Zeit. Ihm selbst ist sie bei seinen Versuchstieren gelungen: zur Feminierung von Meerschweinmännchen erwiesen sich Rattenovarien ungefähr ebenso verwendbar wie Meerschweinchenovarien. Auch eine weitere Voraussetzung ist inzwischen

durch Lichtenstern erfüllt worden, die von der Heilung weiblicher Homosexualität erfordert wird, bei der ja die Entfernung der eigenen (also homosexuell veranlagten) Ovarien der Urninde tunlichst zu umgehen wäre: dieselbe Voraussetzung, die zu prüfen Steinach und Lichtenstern (1918, S. 11 Note) sich für männliche Homosexuelle vorgenommen hatten:

„Es soll u. a. auch versucht werden, dem Umzustimmenden einen Hoden zu belassen und ihn dadurch zeugungsfähig zu erhalten. Wenn die Wucherungen der eingepflanzten männlichen Pubertätsdrüse genügen, den weiblich erotisierenden Einfluß der Elemente des nicht entfernten Testikels zu hemmen und aufzuheben, so kann die Umstimmung gelingen. Wenn nicht, so bliebe es immer unbenommen, den restlichen störenden Hoden des Urnings zu entfernen." Dieses Verfahren der einseitigen Kastration ist in einigen Fällen bereits mit recht befriedigendem Erfolg durchgeführt worden.

Mutatis mutandis auf die Urninde übertragen, heißt es jedenfalls vom artfremden Ovar, welches hier behufs Vermeidung jedweder Ovariektomie zu verwenden wäre, eine gewaltige Leistung verlangen, es möge sich gegen teilweise antagonistische arteigene Ovarien nicht bloß behaupten, sondern diese außerdem in ihrer innersekretorischen Wirkung überbieten. Das Vollgelingen liegt also hier doch noch auf weitem Felde!

5. Erhöhung der Milchsekretion und des Gebärmutterwachstums.

Dagegen mag sich, wie Steinach gleichfalls 1912, S. 91 andeutet, die heteroplastische Eierstockstransplantation zunächst mit bescheideneren Zielen begnügen, diese aber baldigst erfüllen: da die wuchernden weiblichen Pubertätsdrüsenzellen sogar die jungfräuliche und die rudimentäre männliche Brust in den milchergiebigen Schwangerschaftszustand überführen können, so wäre daran zu denken, durch Ovarienimplantation die Stillfähigkeit der Mütter zu verbessern. Für Ausprobung dieses Verfahrens ergäbe sich bei weiblichen Haustieren ein breites Versuchsfeld, das hier auf eigenem Boden wiederum fruchtbar werden könnte: insoferne nämlich, als junge Kühe, durch Ovarialimplantation hyperfeminiert, erhöhte Milchergiebigkeit und erhebliche Ertragssteigerung der von ihnen gelieferten Milchmengen versprechen.

Für Verbesserung der Lactation kann auch (nach Steinach) die Röntgentherapie herangezogen werden; und zwar mit größerem Vorteil als für Sterilisierung des homosexuellen Weibes. Die S. 353 berührte Erfahrung von Eymer bereitet in jener Beziehung den Boden vor.

Maßregeln, welche Erhöhung der Laktation bewirken — Ovarientransplantation wie Bestrahlung der Ovarien — sind zugleich geeignet, Vermehrung des Wachstums in der Uteruswand hervorzurufen: bei sorgfältiger Dosierung könnte dadurch auf Beginn und Verlauf der Schwangerschaft ein günstiger Einfluß genommen werden.

6. Heilung der Impotenz, Frigidität, Sterilität.

Die geschlechtliche Insuffizienz ist für die betroffene Person und mittelbar für die Generation kaum minder unheilvoll als die Homosexualität, die der Gesellschaft unmittelbares Verhängnis bringt. Genau wie durch Normierung Homosexueller würden durch geschlechtliche Ertüchtigung oder gar Fertilisierung Impotenter der menschlichen Gesellschaft und Rasse viele Kräfte zugeführt, die andernfalls unbrauchbar, ja schadenstiftend verkommen müßten.

Wenn sich die Folgen der Kastration beheben lassen, so gilt ein Gleiches — man möchte sagen, selbstverständlich — von vielen Formen der Impotenz. Zwar nicht von denen, die Rohleder S. 27 mit Recht deshalb aufzählt und die auf Hyperästhesie der sexuellen Nervenzentren, sowie Erkrankungen der Genitalorgane beruhen; aber wohl alle anderen Impotenzformen werden sich durch Keimdrüsenimplantation oder sogar bereits Röntgenisation mehr oder minder dauernd heilen lassen.

Mit der Impotenz selbst verschwänden voraussichtlich ganze, sie begleitende oder verursachende Symptomenkomplexe, als da sind: Hypotypie der Genitalien, Frigidität, „Eunuchoidismus" (Tandler), hypophysäre Fettsucht u. a. Ja beim Eunuchoidismus brauchte sich die günstige Wirkung nicht darauf zu beschränken, Libido und Potenz, Geschlechtsmerkmale und Muskelkraft, Lebenslust, Arbeitsfreude und Intelligenz auf das normale, dem betreffenden Individuum anlagenmäßig gegebene Maß emporzubringen; sondern die eingepflanzte Pubertätsdrüse könnte durch ihre endokrine Fernwirkung die Entwicklung des Keimgewebes in der eigenen Geschlechtsdrüse des Eunuchoiden fördern und ihm auf solche Weise Zeugungsfähigkeit verleihen. Denn da es sich bei Impotenten nicht darum handelt, geschlechtliche Umstimmung durchzusetzen; sondern nur darum, angeborene Hypoplasie oder erworbene Funktionsstörungen des Zeugungsapparates zu beheben: so kommt natürlich keine der Keimdrüsenimplantation vorangehende Kastration in Frage. Mit den übrigen Geschlechtsmerkmalen werden daher auch die belassenen Keimdrüsen zu erhöhtem Wachstum und vermehrter innersekretorischer Tätigkeit gelangen; und — falls keine vollständige Aplasie vorliegt — wird vielleicht nicht bloß der interstitielle, sondern ebenso der generative Keimdrüsenanteil davon profitieren; dessen produktive Elemente werden regenerieren und Keimkraft erlangen.

Alles Gesagte bezieht sich auf Mann und Weib: für das Weib nur eben mit den Einschränkungen, die sich aus den vorhin besprochenen Schwierigkeiten heteroplastischer Ovarientransplantation ergeben. Höchstwahrscheinlich aber wäre sie, um weibliche Frigidität, ja Sterilität aufzuheben, durch die Röntgentherapie vollwertig zu ersetzen. Soweit es sexuelle Gleichgültigkeit anbelangt, versteht sich dies von selbst: die Röntgenstrahlen stimulieren das Wachstum der Pubertätsdrüse; daher treiben die Röntgenstrahlen durch innersekretorische Ver-

mittlung der Pubertätsdrüse auch das Wachstum aller homologen Geschlechtsmerkmale einschließlich des Geschlechtstriebes an.

Soweit es (biologisch begründete) Unfruchtbarkeit des Weibes anlangt, könnte wohl — nach einem Vorschlage Steinachs — leichte einseitige Bestrahlung am einfachsten zum Ziele führen: in dem betreffenden Ovarium würde auf solche Weise eine künstliche Wucherung der Pubertätsdrüse erzeugt; hier allerdings auch der sowieso unbrauchbare Eivorrat zerstört. Die vergrößerte Pubertätsdrüse würde aber nun ihrerseits nicht bloß Wachstumsvorgänge in der Gebärmutterwand und Brustdrüse, sondern auch in der gegenüberliegenden (unbestrahlten) Keimdrüse hervorrufen und dort höchstwahrscheinlich die Entwicklung des Follikelapparates derartig fördern, daß Produktion befruchtungsfähiger Eier vonstatten ginge. Unter dem Drange einseitig verstärkter Pubertätsdrüsenwirkung vermöchten also auf der Gegenseite keimtaugliche Ovula zu entstehen: an derselben Stelle, wo bis dahin nur reproduktions-untaugliches Keimgewebe vorhanden war. Darüber recht bald Erfahrungen zu sammeln, bleibt dringend zu wünschen.

Steinach selbst und Neurologen sind der Meinung, daß das Verfahren der Erneuerung oder Verstärkung der Pubertätsdrüse überdies bei gewissen nervösen Erkrankungen — wie bei manchen Fällen von Dementia praecox, Neurosen, Hysterie, Paranoia — versucht werden sollte.

Terminologischer Index.

Von Steinach und seiner Schule ist keine, irgend gedächtnisbelastende und verständniserschwerende Vermehrung der wissenschaftlichen Nomenklatur ausgegangen; nur wenige bezeichnende Ausdrücke sind geschaffen oder in einem besonderen Sinne neu verwendet worden.

Aktivieren: Pubertätsdrüsenelemente (siehe diese) werden „aktiviert", wenn sie ihre innersekretorische Funktion beginnen, die bis dahin stille lag. Beim Auftreten fremdgeschlechtiger Merkmale am getrenntgeschlechtigen Individuum sind in dessen Pubertätsdrüse gegengeschlechtige Elemente (beim Manne weibliche, beim Weibe männliche) aktiviert worden.

Antagonistisch nennt Steinach die innersekretorische Wirkung der männlichen und weiblichen Pubertätsdrüse, insofern jene im männlichen Organismus das Wachstum fördert, wo diese im weiblichen Organismus es hemmt und umgekehrt; insofern also ein bestimmtes Geschlechtsmerkmal auch in demselben Organismus, wenn es von der männlichen Pubertätsdrüse in seiner Ausbildung gefördert, dann von der weiblichen gehemmt wird und umgekehrt.

Erotisieren: nach Steinach die Speicherung der Pubertätsdrüsenhormone an bestimmten Stellen des Zentralnervensystems (z. B. beim Frosch: distale Partien der Corpora bigemina, Kleinhirn, zerstreute Zentren der Medulla oblongata), wodurch zur bestimmten Zeit maximaler Hormonansammlung ähnlich wie bei Toxinwirkung die Hem-

mungen der betreffenden Zentren beseitigt werden, die den Eintritt der Brunsterscheinungen (z. B. beim Frosch: Umklammerungsreflex) außerhalb der Paarungszeiten aufhalten. Über das genannte, besondere Beispiel hinausgehend, versteht Steinach unter „Erotisierung" ganz allgemein die via Zentralnervensystem ausgeübte Wirkung der Pubertätsdrüse auf die Psyche.

Feminierung, Femination: nach Steinach die weibliche Ausprägung der Geschlechtsmerkmale beim Männchen; nach Lipschütz die von der weiblich differenzierten Pubertätsdrüse verursachte Ausgestaltung der nach ihm indifferenten somatischen Anlage. Lipschütz unterscheidet daher eine normale und eine experimentelle Feminierung: erstere begleitet jede weiblich gerichtete Entwicklung; letztere erfolgt durch Implantation einer weiblichen Pubertätsdrüse in einen infantilen Organismus, selbst wenn dieser andernfalls männlich geworden wäre, bzw. in einen adulten Organismus, selbst wenn er schon männlich geworden ist und daher von Grund auf umgeschaltet werden muß.

Geschlechtsspezifisch nennt namentlich Lipschütz die Wirkung der Pubertätsdrüse, weil verschiedene, in einem gewissen, beschränkten Sinne (siehe bei uns S. 368) „spezifische" Ergebnisse zutage treten, je nachdem, ob die innersekretorische Formgebung des Organismus sich unter dem hormonalen Einflusse einer männlichen oder einer weiblichen Pubertätsdrüse vollzieht. Diese bringt in einem männlichen Körper nicht die männlichen, sondern weibliche Merkmale zur Entfaltung und hemmt die weiblichen; umgekehrt die männliche Pubertätsdrüse im weiblichen Körper. Siehe auch unter „Antagonismus".

Maskulierung (Steinach), **Maskulinisierung** (Hirschfeld, Rohleder): die männliche Ausprägung der Geschlechtsmerkmale beim Weibchen; nach Lipschütz die von der männlich differenzierten Pubertätsdrüse ausgehende Gestaltung der nach ihm indifferenten somatischen Anlage. Lipschütz unterscheidet die normale von der experimentellen Maskulierung: erstere begleitet jede männlich gerichtete Entwicklung, letztere erfolgt durch Implantation einer männlichen Pubertätsdrüse in einen infantilen Organismus, selbst wenn dieser andernfalls weiblich geworden wäre; bzw. in einen adulten Organismus, der bereits weiblich geworden ist und erst umgestaltet werden muß (teilweise zutreffend bei der Heilung „männlicher" Homosexueller). Siehe auch unter „Feminierung".

Hermaphrodisierung: die zwitterige Ausprägung der Geschlechtsmerkmale: man könnte (wie bei Feminierung und Maskulierung, siehe diese) eine normale und experimentelle; bei der normalen die obligate (der zwitterigen Tiere und Pflanzen) von der fakultativen unterscheiden (letzteres, wenn sonst getrenntgeschlechtige Lebewesen sich in einzelnen Individuen zu Zwittern entwickeln). Die experimentelle Hermaphrodisierung geschieht durch gleichzeitige Implantation einer weiblichen und einer männlichen Pubertätsdrüse in den zuvor durch Kastration neutralisierten Organismus.

Potentielle Hermaphrodisie nennt Kammerer den Anlagenzustand der Keimzellen und der befruchteten Stamm-(Ei-)Zelle, um damit auszudrücken, daß der Keim zwar beide Geschlechtsmöglichkeiten in sich schließt, also latent bisexuell veranlagt ist, jedoch nicht „zwitterig" im selben Sinne, wie wir bei einem erwachsenen Organismus von Zwitterigkeit sprechen. Die potentielle Hermaphrodisie ist bei zwitterigen Organismen äquiliber: beide Geschlechtsanlagen entwickeln sich wenigstens insoweit gleichmäßig kräftig, daß beide am geschlechtsreifen Organismus deutlich zur Manifestation gelangen. Bei getrenntgeschlechtigen Organismen ist die potentiell hermaphrodisische Anlage nicht äquiliber: eine der beiderlei Geschlechtsanlagen ist stärker betont, daher tonangebend für die hierdurch „bestimmte" geschlechtliche Differenzierungsrichtung. Es bedarf besonderer „Aktivierung" (siehe sie), um die Entwicklung tendenz zu diesem Geschlecht umzuschalten, die primär stärkere Anlage zu hemmen, die primär schwächere Anlage zu stärken und hierdurch sekundär zur Geltung zu bringen.

Pubertätsdrüse nennt Steinach die Zwischensubstanz (das Interstitium) des Testikels und des Ovariums: die obliterierten Follikel, Corpus luteum verum (bei Schwangerschaft) sowie die Auflösung dieser Gebilde im Stroma ovarii. Nach Steinach sind die Zwischenzellen des Hodens (Leydigsche Zellen) und die Zwischenzellen des Eierstockes (Lutein-, Thekaluteinzellen) morphologisch homolog (physiologisch heterolog — siehe „Antagonismus", „geschlechtsspezifisch"): jene bilden insgesamt die männliche, diese die weibliche Pubertätsdrüse. Ihre innere Sekretion ist nach Steinach wenigstens bei den Säugetieren verantwortlich für Entwicklung und Erhaltung sämtlicher somatischer und psychischer Geschlechtscharaktere.

VIII. Vererbungsforschung und innere Medizin.

Von

Dr. E. Toenniessen-Erlangen.

Literatur.

Erwähnt sind nur die großen Monographien und diejenigen Arbeiten, welche infolge späteren Erscheinens oder aus anderen Gründen nicht in den größeren Werken genannt sind. Die Arbeiten der experimentellen Vererbungsforscher finden sich hauptsächlich in Goldschmidt und Plate, die der allgemeinen Vererbungs-Pathologie in Martius, die der speziellen in Julius Bauer.

Bauer, Jul., Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1917.

Baur, Erwin, Einführung in die experimentelle Vererbungslehre. Berlin 1911.

Baumgarten, P. v., Die Lehre von den Krankheitsanlagen im Handb. d. allg. Path. von L. Krehl und F. Marchand. Leipzig 1908.

Brugsch, Th., Allgemeine Prognostik. Berlin 1918.

Freund und van den Velden, Anatomisch begründete Konstitutionsanomalien. Konstitution und Infantilismus. Handb. d. inn. Med. von Mohr und Stähelin. 1912.

Goldschmidt, Einführung in die Vererbungswissenschaft 1913. Leipzig.

Haecker, Val., Allgemeine Vererbungslehre. Braunschweig 1912.

– Eine medizinische Formulierung der entwicklungsgeschichtlichen Vererbungsregeln. Deutsche med. Wochenschr. 1918.

– Regelmäßigkeiten im Auftreten erblicher normaler Eigenschaften, Anomalien und Krankheiten beim Menschen. Med. Klin. 1918.

Hart, C., Konstitution und Disposition. Berliner klin. Wochenschr. 1918.

His, Geschichtliches und Diathesen in der inneren Medizin. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1911.

– Konstitutionsanomalien und Diathesen. v. Mehrings Lehrb. d. inn. Med. 10. Aufl. 1918.

Hertwig, O., Allgemeine Biologie. Jena 1912.

– Das Werden der Organismen. Jena 1918.

– R., Lehrbuch der Zoologie. Jena 1912.

Jamin, Juvenile Asthenie. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1913.

Johannsen, Elemente der exakten Erblichkeitslehre. Jena 1913.

Krehl, Pathologische Physiologie. 7. und 9. Aufl. Leipzig 1912 und 1918.

Löhlein, Die Begriffe „Konstitution und Disposition". Med. Klin. 1918.

Lubarsch, Zellularpathologie und Konstitutionslehre. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung. 1915.

Marchand, F., Einleitung zum Handbuch d. allgem. Path. von Krehl u. F. Marchand, Leipzig 1908.

Martius, F., Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Berlin 1914.

Müller, F. v., Über Körperkonstitution und ihre Beziehungen zu Krankheiten Fortbildungsvortrag. Nürnberg 26. X. 1918.
— Otfried, Konstitution und Kriegsdienst. Med. Klin. 1917.
Nägeli, Über die Konstitutionslehre in ihrer Anwendung auf das Problem der Chlorose. Deutsche med. Wochenschr. 1918.
Pfaundler, Über Wesen und Behandlung der Diathesen im Kindesalter. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1911.
— und Gött, Zur Lehre von den kindlichen Diathesen oder Krankheitsbereitschaften. Jahreskurse d. ärztl. Fortbildung. 1911.
Plate, L., Vererbungslehre. Leipzig 1913.
— Selektionsprinzip und Probleme der Artbildung. Leipzig 1913.
Rüdin, Studien über Vererbung geistiger Störungen usf. Berlin 1916.
Roux, W., Über die bei der Vererbung von Variationen anzunehmenden Vorgänge. Leipzig 1913.
Schallmayer, Einführung in die Rassehygiene. Ergebnisse der Hygiene usw. herausgegeben v. W. Weichardt, Berlin 1917.
Schittenhelm und Weichardt, Über zelluläre Anaphylaxie. Deutsche med. Wochenschr. 1911.
Schmidt, A., Rektoratsrede. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1916.
Toenniessen, Vererbung und Variabilität bei Bakterien. Biol. Zentralbl. 19..
Velden, van den, vgl. sub. Freund,
Verworn, Allgemeine Physiologie. Jena 1912.
— Kausale und konditionale Weltanschauung. Jena 1912.
Weinberg, Auslösewirkungen bei biologisch-statistischen Problemen. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie. 1913.
Weismann, Vorträge über Deszendenztheorie. Jena 1913.

Seit dem Jahre 1900 hat die Vererbungsforschung einen einzigartigen Aufschwung unter den Gebieten der Biologie genommen. Gleichzeitig, aber unabhängig davon ist in der inneren Medizin das Interesse für die endogenen, von Vererbungsvorgängen in hohem Maße abhängigen Faktoren der Krankheitsentstehung erwacht. So haben beide Forschungsgebiete sich in konvergenter Richtung entwickelt und in mancher Beziehung schon Fühlung miteinander genommen. Dies beweist einerseits das Interesse der Vererbungsforscher, insbesondere L. Plates und V. Häckers für die Erscheinungen der menschlichen Pathologie, andererseits die Bemühungen der inneren Medizin, die Resultate der Vererbungsforschung für die Pathologie nutzbar zu machen und so zunächst den Begriff der Konstitution und der Diathesen zu klären. Derartige Bestrebungen zeigen sich auf dem Kongreß für innere Medizin 1911, in den Monographien von F. Martius, Julius Bauer und zahlreichen anderen Veröffentlichungen, wobei eine mehr oder weniger eingehende Bezugnahme auf die Vererbungsforschung genommen wird. Und in der Tat ist es auf Grund des sicheren Fundamentes, das die Vererbungsforschung trotz ihres erst kurzen Bestehens gewonnen hat, eine Forderung der Zeit, die Ergebnisse der experimentellen Biologie konsequent für die Analyse innerer Krankheiten zu verwenden. Damit soll nicht gesagt sein, daß die Ergebnisse der experimentellen Pflanzen- und Tierforschung unmittelbar auf den Menschen übertragen werden dürfen, auch wenn es feststeht, daß die Vererbungsgesetze beim Menschen im Prinzip denen des Tier- und Pflanzenreiches vollkommen ent-

sprechen. Wir können jedoch durch die experimentelle Vererbungsforschung viele Gesetzmäßigkeiten und Begriffe klarlegen, die der Pathologie als Grundlage und Gesichtspunkte dienen können. Die Resultate sind also beim Menschen einerseits, Pflanzen- und Tierreich andererseits getrennt zu erheben und zu verwerten. Auch die Methodik ist eine verschiedene; denn beim Menschen sind wir in der Beobachtung außerordentlich beschränkt gegenüber dem Experiment mit Pflanze oder Tier.

Da die für die innere Medizin in Betracht kommenden biologischen Grundlagen in kurz zusammenfassender Weise bisher noch nirgends dargestellt sind, — auch Martius erwähnt in seiner Übersicht einige wichtige neuere Tatsachen nicht — so möchte ich zunächst die Grundbegriffe darlegen. Ich verweise hinsichtlich ausführlicherer Werke hauptsächlich auf Plate, Goldschmidt und O. Hertwig.

Als Vererbung wurde früher lediglich die Wiederkehr der elterlichen Eigenschaften bei den Kindern bezeichnet. Bei genauerer Untersuchung zeigte es sich jedoch, „daß die Kinder vielfach von den Eltern in ganz gesetzmäßiger Weise abweichen, so daß wir gezwungen sind, den Begriff der Vererbung auch auf solche Unähnlichkeiten auszudehnen. Die Vererbungsforschung behandelt demnach die naturgesetzlichen Beziehungen zwischen den Eigenschaften der Eltern oder Voreltern und den Nachkommen.“ (Plate.)

Da nun die erblichen Eigenschaften nicht als solche fertig ausgebildet übertragen werden, müssen sie in den Keimzellen in irgend einer anderen Form ursächlich enthalten sein. Durch die Mendelsche Bastardforschung ist sichergestellt, daß die erblichen Eigenschaften durch materielle Teilchen hervorgerufen werden, die als Anlagen, Faktoren, Erbeinheiten, Determinanten oder Gene bezeichnet werden.

Mehrere Tatsachen sprechen dafür, daß der Kern der Zelle und zwar dessen Chromatinsubstanz überwiegend der Träger der Vererbung ist (Gleichwertigkeit der Samen- und Eizelle hinsichtlich der Vererbung, obwohl in vielen Fällen nur der Kopf, also der kernhaltige Teil der Samenzelle in die Eizelle eindringt, genaue Verteilung der Chromatinsubstanz bei der Vermehrung der Zellen). Hierauf hat O. Hertwig seine Kernidioplasmatheorie gegründet, doch enthält auch das Protoplasma der Zelle kleinste chemisch differenzierbare Stoffgebilde, die das Vermögen des eigenen Wachstums und die Fähigkeit haben, sich durch Teilung zu vermehren. Hierher gehören die Mitochondrien oder Plasmosomen. Diese Gebilde sind die für die Stoffwechselvorgänge wichtigsten Organe der Zelle, denen man eine Bedeutung für die Vererbung nicht völlig absprechen darf. O. Hertwig folgert weiterhin: „Da nun aber Eizellen und Samenfäden sich bei gleicher Vererbungspotenz in der Masse ihrer Substanzen ganz kolossal unterscheiden, diese Substanzen aber zugleich aus sehr heterogenen Bestandteilen aufgebaut sind, müssen wir mit Nägeli zwei verschiedene Arten von Substanzen (idioplasmatische und nichtidioplasmatische) unterscheiden, solche, die für die Vererbung vorzugsweise, und solche, die weniger für sie in

Frage kommen. Erstere müssen im Zellleben eine führende, determinierende, letztere eine mehr untergeordnete Rolle spielen; jene müssen daher in den beiderlei Geschlechtszellen als Träger der erblichen Eigenschaften in nahezu gleich großer Masse enthalten sein, während die Quantität der nichtidioplasmatischen Stoffe in weitem Umfange variieren kann." Man kann auf Grund der jetzigen Vererbungsforschung mit R. Hertwig die Bedeutung dieser verschiedenen Vererbungsträger dahin zusammenfassen, daß der Kern mit Sicherheit nur der Träger der individuellen Unterschiede ist, nicht dagegen alle Merkmale enthält, in denen beide Eltern übereinstimmen. „Wir müssen daher mit der Möglichkeit rechnen, daß alles, was uns veranlaßt, einen gegebenen Organismus, z. B. den Menschen, den Wirbeltieren, weiterhin den Säugetieren und unter diesen wieder den Primaten einzureihen, nicht oder wenigstens nicht ausschließlich vom Kern abhängt, daß vielmehr auf die betreffenden grundlegenden Entwicklungsprozesse die Qualität und Architektonik des Protoplasmas einen bestimmenden Einfluß ausübt."

Die Gesamtheit der Anlagen in einer Keimzelle bildet das Keimplasma (Weismann) dieser Zelle [Idioplasma der Art (Nägeli), Keimzelle = Artzelle (O. Hertwig)]. Die einzelnen Anlagen können eine beträchtliche Selbständigkeit besitzen und bei der Bildung der Keimzellen getrennt vererbt werden. Demgemäß läßt sich der Inhalt der Vererbungsforschung näher dadurch bezeichnen, daß die Vererbungsforschung die naturgesetzlichen Beziehungen der Erbeinheiten zueinander behandelt.

Ontogenese: Bei der sexuellen Fortpflanzung vereinigen sich 2 reife Keimzellen, nämlich eine Samen- und eine Eizelle, zu einem befruchteten Ei. Dieses teilt sich durch erbgleiche Teilung zu einer großen Zahl zunächst gleicher Zellen (Furchungsstadium); aus dieser Zellmasse differenzieren sich später die Keimblätter und hieraus die späteren Organe. Ein gewisser Teil der Keimzellen bleibt unverändert und nimmt an dem Differenzierungsprozeß zu den verschiedenen Geweben und Organen nicht teil; er bleibt bei den höheren Lebewesen mit sexueller Fortpflanzung als gesondertes Organ neben den zu anderer Struktur und Funktion sich differenzierenden Artzellen bestehen und stellt so die Keimbahn dar. So wird zwischen den verschiedenen Generationen die „Kontinuität des Keimplasmas" (Weismann) gewahrt. Welche Ursachen die Differenzierung der Artzellen nach Ablauf der Furchungsstadien bewirken, suchen besonders O. Hertwig und W. Roux dem Verständnis näher zu bringen. Sowohl äußere Faktoren (verschiedene Ernährungsbedingungen und Reize anderer äußerer Art durch verschiedene Lagerung der entstehenden Zellkomplexe), als innere Faktoren (das „Potenzierungsvermögen", d. h. die Vermehrungsfähigkeit der Erbmasse, die der spezifischen Struktur der Artzelle zukommende Entwicklungstendenz, „korrelative" Beziehungen der entstehenden Zellenkomplexe zueinander) sind für dieses „formative Wachstum" maßgebend. Nach W. Roux ist die Ontogenese eine Kombination von „Neoevolutio und Neoepigenesis".

Der Umstand, daß ein Teil der Artzellen bei der Ontogenese unverändert erhalten bleibt, während der andere weitaus größere Teil sich zu den verschiedenen Geweben und Organen differenziert, jedoch weiterhin Keimplasma enthält (was aus den Regenerationserscheinungen hervorgeht), veranlaßt Roux ein generatives und somatisches Keimplasma (bei dieser Einteilung wohl besser Idioplasma) zu unterscheiden. Die Zellen des generativen Keimplasmas haben die Fähigkeit, nach der Befruchtung wieder einen neuen vollständigen Organismus zu bilden, die Zellen der fertigen Organe der höheren Tiere haben ein weit beschränkteres Proliferationsvermögen, sie besitzen nur Partialkeimplasma (W. Roux). Sie entsprechen zwar in ihrer biochemischen Struktur der allgemeinen Artspezifität (nicht nur der Organspezifität), können aber nur wieder Zellen ihres Differenzierungsstadiums aus sich hervorgehen lassen, also z. B. können aus einer ausdifferenzierten Nierenepithelzelle nur wieder Nierenepithelien hervorgehen. Dieses Regenerationsvermögen ist bei den einzelnen Arten von Lebewesen sehr verschieden und im Bereich der niederen bis zu den höchst entwickelten Tieren in allen Übergängen vorhanden („Vollkeimplasma" in den Somazellen der niederen Tiere mit der Fähigkeit, sogar Keimzellen aus differenzierten Somazellen zu bilden (Child, Kuschokewitsch, zit. nach Roux) bis zu der vollkommen erloschenen Proliferations- und Regenerationsfähigkeit der Ganglienzellen bei den höchst entwickelten Tieren).

Vererbung und Variabilität.

Die Unterscheidung des generativen und somatischen Keimplasmas ist für das Verständnis der Vererbungsvorgänge und ebenso der Variabilität der Organismen sehr von Nutzen. Variabilität und Vererbung sind keine prinzipiellen Gegensätze, die Variabilität ist nur eine durch äußere und innere Reize modifizierte Vererbung. Unter gleichbleibenden Bedingungen zeigen die Artmerkmale große Beständigkeit. Da sie bei der Ontogenese aus den Erbeinheiten in ihrer späteren Form schon angelegt werden, bevor ihre Entwicklung durch adäquate äußere Reize beeinflußt sein kann, so folgt, daß die Umwandlung der Anlagen in die Artmerkale aus inneren Gründen geschieht, nämlich aus dem Vermögen, sich in der für die Art charakteristischen Weise zu entwickeln. Dieses Beharrungsvermögen der Anlagen muß als die Ursache der Vererbung angesehen werden (O. Hertwig).

Durch Einwirkung äußerer Reize kann aber die Entwicklung der Anlagen, sowie das Aussehen der fertigen Artmerkmale des Organismus beeinflußt werden. Hierbei sind adäquate Beziehungen vorhanden. Die Anlagen sowie die fertigen Artmerkmale besitzen demnach die Fähigkeit, auf äußere Reize zu reagieren. Diese Reaktionsfähigkeit des Idioplasmas auf äußere Reize ist die Ursache für die Variabilität. Die im Idioplasma fixierte Fähigkeit zur Abänderung wird Variabilität genannt, der Vorgang der Abänderung Variation (im speziellen Mutation = Blastovariation und Modifikation = Somavariation), die gegen den Typus abgeänderte Rasse von Individuen Variante. Die durch

verschiedene äußere Einwirkungen herbeigeführten Variationen unterscheiden sich durch den Variationseffekt, durch ihre Entstehungsweise und hauptsächlich durch den Grad ihrer Erblichkeit voneinander. Bei niederen Lebewesen hat die Variabilitätsforschung den weitesten Spielraum, da diese die größte Anpassungsfähigkeit an veränderte Bedingungen besitzen und im Vergleich zu höheren Tieren sehr starke äußere Einwirkungen ertragen können, ohne in ihrer Existenz und Fortpflanzungsfähigkeit geschädigt zu werden; hier hat sich gezeigt, daß die Erblichkeit zwar nicht zur absoluten Trennung der Variationen in erbliche und nichterbliche brauchbar ist, da sich die Variationen hinsichtlich der Erblichkeit nicht absolut, sondern nur dem Grade nach unterscheiden. Diese Unterschiede können sogar sehr scharf ausgeprägt und gesetzmäßig zu beherrschen sein; sie ermöglichen es, die der sichtbaren Variation zugrunde liegende Veränderung des Idioplasmas zu analysieren. Solche Variationstypen von graduell abstufbarem Erblichkeitsgrade sind bisher nur bei Bakterien festgestellt (Toenniessen). Dagegen genügt es für die Vererbungsforschung bei den Metazoen und speziell beim Menschen erbliche und nicht erbliche Variationen zu unterscheiden.

Viele Einflüsse äußerer Art bringen Veränderungen der Artmerkmale hervor, die nicht auf die Nachkommen übergehen. Hier reagiert der Organismus zwar auf den Reiz mit Abänderung einer bzw. mehrerer Eigenschaften, die Veränderung spielt sich aber nur im somatischen Idioplasma und im Bereiche der für die Art charakteristischen Reaktionsbreite ab, das generative Idioplasma bleibt dabei unbeeinflußt. Die Veränderung ist nicht erblich. Sie geht bei Wiederherstellung der normalen Bedingungen bei den folgenden Generationen zurück. Man nennt diese Veränderungen Somationen (Plate), sprachlich wohl besser Somavariationen, oder wie die Botaniker sagen „Modifikationen". Hierher gehören die sogenannten Standortsmodifikationen der Botaniker, z. B. die Veränderungen einer Gebirgspflanze durch Versetzen in die Ebene, ferner nach Plates Zusammenstellung die sogenannten Plus-Minus-Schwankungen (starke Ernährung begünstigt, schwache Ernährung hemmt das Wachstum), die Wirkungen des Gebrauchs bzw. Nichtgebrauchs (Aktivitäts-Hypertrophie bzw. Inaktivitäts-Atrophie), das Resultat mechanischer Einflüsse verschiedener Art, Verstümmelungen und Amputationen, pathologische Veränderungen durch Gifte und Infektionen und schließlich auch der geistige Besitz des Menschen.

Manche durch äußere Reize verursachte Veränderungen von Artmerkmalen treten in mehreren Generationen auf uud machen dadurch den Eindruck echter Vererbung; trotzdem sind sie nicht auf entsprechende Veränderungen von Erbfaktoren zurückzuführen, sondern beruhen nur auf einer Beeinflussung des Cytoplasmas der Keimzellen („Erblichkeit außerhalb der Zellkerne" de Vries, „pseudohereditäre Nachwirkung" Plate, Schallmayer). Stark hungernde Pflanzen z. B. liefern einen Samen, der arm an Nährstoffen ist. Die aus solchen Samen hervorgehende Generation zeigt Abnormitäten des Wachstums qualitativer und quantitativer Art, wird sie aber unter normalen Be-

dingungen gehalten, so liefert sie schon in der nächsten Generation wieder den unveränderten Typus, ein Beweis dafür, daß nicht die eigentlichen Erbfaktoren, sondern nur das Cytoplasma der Keimzellen verändert war. Ähnlich können klimatische Einflüsse wirken. Hierher gehören auch die primären Keimschädigungen des Menschen, bei denen eine Veränderung der Erbfaktoren selbst bisher nicht nachgewiesen ist (vgl. später die Entstehung krankhafter Erbfaktoren).

Für den Menschen kommt als Scheinvererbung ferner in Betracht die „Übertragung selbstproduzierter Stoffe" auf die Nachkommen, so z. B. die Übertragung von Antitoxinen durch Körpersäfte, Blut oder Milch auf die Nachkommen und damit die Scheinvererbung der Immunität. Eine aktiv immunisierte Mutter kann durch den Placentarkreislauf Immunstoffe auf das Kind übertragen, so daß das Kind ebenfalls immunisiert erscheint; es ist jedoch passiv immun. Eine derartige Immunität wird nie vom Vater übertragen und geht auch nie auf die Enkel über. (Über die auf echter Vererbung beruhende Immunität ist später zu berichten.) — Andere Arten der Scheinvererbung sind ausführlich bei Plate erwähnt.

Im Gegensatz hierzu ist eine Veränderung erblich, wenn sie bei den Nachkommen auch ohne Fortdauer des auslösenden Reizes bestehen bleibt, wenn sie also aus inneren Gründen wiederkehrt. Man nennt diese Veränderungen Mutationen oder Blastovariationen. Sie können auf doppelte Weise entstehen: durch Kreuzung idioplasmaverschiedener Eltern werden die Gene neu kombiniert („Hybridmutation, Kombinationsmutation oder Amphimutation", Plate), wobei aber an sich keine neuen Gene entstehen, oder indem die Gene selbst verändert werden bzw. neue Gene entstehen (eigentliche Mutation oder Idiomutation). Die Idiomutation kann durch eine spontane Veränderung des Keimplasmas aus vollkommen unbekannten inneren Gründen erfolgen oder dadurch, daß Reize der Außenwelt entweder direkt die Anlagen des Keimplasmas verändern (eventuell mit gleichzeitigen somatischen Veränderungen) oder dadurch, daß Reize indirekt, nämlich durch Vermittlung des Somas bis zu den Keimzellen vordringen. Derartige äußerlich bewirkte erbliche Veränderungen sind von den nichterblichen keineswegs durch eine unüberbrückbare Kluft getrennt. Für gewöhnlich verändert ja ein äußerer Reiz nur ein sichtbares Artmerkmal und spielt sich in der Reaktionsbreite des somatischen Idioplasmas ab, ohne das generative Keimplasma zu verändern. Dringt er aber bis zum generativen Keimplasma vor, oder verändert er dieses primär, so kann er im Keimplasma fixiert werden. Mit der Analyse dieses Vorganges hat sich besonders W. Roux und O. Hertwig beschäftigt. Es bestehen hauptsächlich folgende 3 Möglichkeiten:

1. Am einfachsten erscheint dem Verständnis zunächst die primäre unmittelbare Keimplasmaveränderung durch den Reiz. Dabei wird ein bestimmter oder mehrere Erbfaktoren verändert (unabhängig von etwaigen gleichzeitigen somatischen Verändernngen), so daß bei den Nachkommen eine erbliche Veränderung des entsprechenden Artmerk-

mals auftritt. Tierversuche, insbesondere bei Insekten (Kälte- und Wärmereize) weisen darauf hin, daß eine solche Beeinflussung der Erbfaktoren der Keimzellen möglich ist. Beim Menschen ist dagegen eine echte exogene Keimplasmaveränderung („primäre Keimschädigung") bisher nicht erwiesen.

2. Der Reiz kann unmittelbar das generative und somatische Keimplasma gleichsinnig verändern, so daß er also ein sichtbares Artmerkmal am Soma und gleichzeitig den entsprechenden Erbfaktor im generativen Idioplasma gleichsinnig verändert. Die Veränderung des Erbfaktors muß dann in den Nachkommen als die gleiche Veränderung des fertigen Artmerkmals zum Vorschein kommen, wie sie ursprünglich durch den Reiz unmittelbar auf das Artmerkmal bewirkt wurde. Man nennt dies Parallelinduktion. Dieser Vorgang ist unter der schon erwähnten, von Roux begründeten Annahme verständlich, daß nicht nur die Keimzellen, sondern auch die Somazellen Keimplasma, also auch die gleichen Determinanten enthalten. Dies ist speziell für die Variabilität durch Temperaturexperimente an Schmetterlingspuppen bewiesen. Durch Kälteeinwirkung schlüpften aus den Puppen aberrativ gefärbte Falter, die diese Abweichung der Färbung auf die Nachkommen vererbten (Standfuß, E. Fischer). „Obwohl hier der Reiz zwei ganz verschiedene Gebilde, die Flügelanlagen der Puppe und die Keimzellen trifft, erzeugt er doch dieselbe Wirkung; also müssen diese Gebilde dasselbe empfängliche Element enthalten haben" (Plate).

3. Eine dritte Möglichkeit ist die „somatische Induktion". Ein äußerer Reiz trifft zunächst das Soma und bewirkt hier eine Veränderung eines Artmerkmals. Diese wird auf irgend einem Wege auf das Keimplasma übertragen und hier fixiert. Der äußere Reiz wird also, wie O. Hertwig sagt, für die nächste Generation zu einem inneren Reiz. M. E. ist auf diese Weise die phylogenetische Entwicklung der Arten, d. i. die Vererbung erworbener Eigenschaften, allein zu verstehen. Daß adäquate Reize bei der Entstehung gewisser Artmerkmale von Bedeutung sind, läßt sich keinesfalls leugnen; z. B. wäre der Bau der Sehorgane ohne eine Abhängigkeit von optischen Gesetzen ganz unverständlich. Die Bildung dieser Organe setzt zunächst nur die Reaktionsfähigkeit der Somazellen auf äußere Reize und eine Differenzierungsfähigkeit hinsichtlich der Gewebs- und Organbildung voraus. Dies müssen wir als eine Grundeigenschaft der lebenden Substanz bezeichnen und als gegeben hinnehmen. Weiterhin muß die Veränderung des Artmerkmals gleichsinnig auf das Keimplasma übertragen werden. Dies ist bei dem innigen Konnex, in dem besonders das Keimplasma zu den Artmerkmalen steht, durchaus keine absolut unverständliche Annahme. Ebenso gut, wie das Keimplasma die Entstehung der Artmerkmale beeinflußt, ist auch ein umgekehrter Weg denkbar und auch nicht ohne tatsächliche Analogie. Es gibt Tiere, bei denen „die Bildung der Keimzellen von differenzierten Somazellen aus stattfindet". (Child und Kuschakewitsch, zit. bei Roux und Driesch, zit. bei Lubarsch). Man denke ferner nur an die engen korrelativen Beziehungen der Organe auf dem

Wege der inneren Sekretion, an die Möglichkeit eines organischen Zusammenhangs zwischen den somatischen Keimplasmaportionen und dem generativen Keimplasma, an die den Organen und den zirkulierenden Eiweißkörpern des Blutes gemeinsame artspezifische, äußerst komplizierte physikalisch-chemische Struktur, wie sie durch die Präcipitinreaktion bewiesen ist. M.E. kann man sich sehr leicht vorstellen, daß Veränderungen eines Artmerkmals als gleichsinnige Reize auf irgend einem Wege den Keimzellen vermittelt werden. Als letzter Schluß muß die Annahme gemacht werden, daß das Keimplasma imstande ist, den vermittelten Reiz in sich als neuen bezw. veränderten Erbfaktor zu fixieren. Dies ist möglich, solange die Differenzierungsfähigkeit des Keimplasmas hinsichtlich der Bildung neuer Erbeinheiten in Anpassung an die der Umwelt zukommenden Reizwirkungen nicht erschöpft ist. Ist dies aber der Fall, so ist die phylogenische Entwicklung der Art abgeschlossen. Im Einzelnen sind die Bedingungen für die Vererbung einer erworbenen Eigenschaft sehr kompliziert zusammengesetzt (worauf schon Roux ausführlich hinweist) und infolgedessen ist die Schwierigkeit des experimentellen Nachweises der Vererbung erworbener Eigenschaften sehr groß. Hierüber äußerte ich mich schon früher folgendermaßen: „Die äußeren Reize, wie sie jetzt auf die Lebewesen einwirken, sind sich seit langen Zeiträumen, die den Bereich der experimentellen Forschung weit überragen, gleich geblieben. Soweit also eine Differenzierungsfähigkeit unter Anpassung an die jetzigen Reize möglich war, ist sie entweder schon zu dem ihr möglichen Ende gekommen oder schreitet für unser Wahrnehmungsvermögen unmerklich langsam weiter. Absolut neue, dem bisherigen Milieu einer Art vollkommen fremde Reize stellen somit einen groben Eingriff in die Lebensbedingungen dar und führen dann lediglich zu einer primären Keimschädigung.“ Es kann hierdurch zwar zu erblichen Veränderungen kommen, diese entsprechen aber nicht dem Gewinn einer neuen, erblichen Eigenschaft, einem phylogenetischen Fortschritt, sondern eher einem Ausfall von Erbfaktoren. Ich halte also den experimentellen Beweis für die Vererbung einer neuen, erworbenen Eigenschaft (im Sinne einer positiven, neuen Funktion) durch die bisher beschriebenen Versuche für nicht erbracht, auch wenn die Möglichkeit dieses Beweises nicht zu leugnen ist und auch wenn die Vererbung erworbener Eigenschaften auf dem Wege der somatischen Induktion ein unumgängliches Postulat der phylogenetischen Entwicklung ist, ebenso wie die Entstehung lebender Substanz aus anorganischen Vorstufen, die wir unter den jetzigen Bedingungen auch nicht experimentell reproduzieren können. Bisher liegt höchstens ein experimenteller Beweis für die somatische Induktion vor. Manfred Fraenkel (zit. bei Julius Bauer) bestrahlte Meerschweinchen an der Keimdrüse mit Röntgenstrahlen und setzte gleichzeitig durch Röntgenstrahlen einen Haardefekt am Kopfe oder Rücken. Bei den folgenden Generationen trat derselbe Haardefekt an der gleichen Stelle wieder auf. Stimmt der Versuch (Nachprüfungen fehlen bis jetzt), so ist er nicht einfach durch Parallelinduktion zu erklären wie die Temperaturexperimente an den Schmetterlings-

puppen; denn die gleichbleibende Lokalisation des Haardefektes läßt sich nicht einfach dadurch verstehen, daß am Soma und in den Keimzellen die gleichen Determinanten geschädigt werden, sondern erfordert die Annahme einer besonderen Einwirkung der bestrahlten Somapartie auf die Keimzellen und eine Fixierung („Engraphie“) dieser Einwirkung. Fassen wir aber die bisherigen Versuche, mögen sie als primäre Keimveränderung, als Parallel- oder somatische Induktion sich deuten lassen, zusammen, so müssen wir doch gestehen, daß entweder nur pathologische Abänderungen eines Artmerkmals durch Keimschädigung oder der Ausfall einer Eigenschaft durch Inaktivierung von Erbfaktoren erzielt worden sind („Verlustmutationen“, wie auch Plate hinsichtlich der Temperaturexperimente zugibt), nicht aber der Gewinn einer neuen gegen die Ausgangsgeneration positiven Eigenschaft.

Insbesondere müssen wir den Menschen nunmehr für artfest geworden erachten, d. h. seine Entwicklung hinsichtlich der Vererbung erworbener Eigenschaften müssen wir bei Gleichbleiben der jetzigen Außenwelt für abgeschlossen halten. Selbstverständlich sind durch diese Erscheinungen andersartige Veränderungen erblicher Natur, wie die spontan eintretenden Keimplasmaveränderungen (Blastovariationen im allgemeinen Sinne einer Abweichung von der normalen Keimplasmastruktur) nicht ausgeschlossen.

Rein äußerlich kann man die Variationen in kontinuierliche und diskontinuierliche einteilen, je nachdem die variierenden Individuen durch grobe Unterschiede vom Typus getrennt sind oder eine „fluktuierende“ Reihe kleinerer Unterschiede bilden. Derartige Fluktuationen können rein somatischer, rein mutativer oder gemischter Natur sein. Individuen, die aus vollkommen gleicher Erbsubstanz hervorgegangen sind, zeigen sich trotzdem meist in mehreren Punkten verschieden, je nachdem sie verschiedenen äußeren Bedingungen ausgesetzt sind. Dies sind somatische Fluktuationen, die natürlich nicht erblich sind; hierher gehören die „Plus- und Minusvarianten“, die um den Mittelwert (Typus) der Variationsbreite schwanken (individuelle Variabilität de Vries). Durch Selektion extremer Varianten einer solchen Reihe kann keine gleich extreme, erblich konstante Rasse gewonnen werden, da die Nachkommen solcher Varianten wieder auf den Mittelwert zurückschlagen. Die rein mutativen Fluktuationen beruhen auf Unterschieden in den Erbeinheiten, sie werden nach Plate in der Regel hervorgerufen durch Kombination mehrerer gleichsinniger Erbeinheiten, welche dasselbe Merkmal in qualitativer oder quantitativer Abstufung hervorrufen. Durch Selektion aus einer solchen Reihe können natürlich die extremen Varianten rein und mit erblicher Konstanz gewonnen werden. Die fluktuierenden Reihen gemischter Natur bilden äußerlich das gleiche Bild, d. h. die Varianten sind durch fließende Übergänge verbunden. Vererbungsversuche zeigen, daß die Verschiedenheiten der Individuen z. T. somatischer, z. T. erblicher Natur sind. Auch hier kann durch Selektion die Variante rein züchtend gewonnen werden.

Aus den dargelegten Beziehungen zwischen Keimplasma und Soma

rgeben sich ohne weiteres die von Johannsen in die Vererbungsorschung eingeführten Begriffe. Diejenigen Individuen, welche in einem estimmten äußeren Merkmal übereinstimmen, bilden einen Phaenoypus. Das gleiche In-Erscheinungstreten eines bestimmten Merkmals raucht nicht auf dem gleichen Erbfaktor zu beruhen; ein Teil der ndividuen kann durch Somation die gleiche äußere Eigenschaft haben rie ein anderer Teil auf Grund seiner Keimplasmastruktur. Ob aber ie betreffende Eigenschaft erblich ist, ergibt erst die Untersuchung er Nachkommen.

Alle Individuen, bei denen die betreffende Eigenschaft den gleichen rblichen Charakter besitzt, bilden einen Genotypus, weil die betreffende igenschaft durch das gleiche Gen bezw. mehrere gleiche Gene verrsacht ist. Derartige Individuen brauchen äußerlich in der betreffenen Eigenschaft nicht übereinzustimmen, sie können durch Einflüsse der ußenwelt (Somavariationen) voneinander abweichen.

„Alle Individuen einer Rasse, welche in allen kontrollierten erbchen Eigenschaften unter gleichen äußeren Verhältnissen sich gleich rhalten, hilden einen Biotypus (Johannsen). Sie enthalten demnach mtlich genau den gleichen Komplex von Erbeinheiten: wenn z. B. e verschiedenen Gene durch verschiedene Buchstaben ausgedrückt erden, so gehören alle Individuen der Formel AA bb cc DD (das matische Idioplasma AA bb cc DD ist durch Vereinigung der Keimllen AbcD + AbcD entstanden) zu einem Biotyp, alle Indiviien der Formel Aa BB cc DD zu einem zweiten usf. Alle Indiviien von gleicher genotypischer Zusammensetzung bilden demnach einen iotyp, es gibt von einer Rasse so viele Biotypen als verschiedene ombinationen der Gene dieser Rasse möglich sind,“ sagt Plate zummenfassend. Eine „Art“ ist demnach nicht identisch mit „Biopus“; sie kann sich aus sehr vielen Biotypen zusammensetzen. Ein emisch verschiedener Genotypen (welche aber nicht die gesamte „Art“ umfassen braucht) heißt eine „Population“. Hierher gehören die ktuierenden Reihen von gemischtem (d. h. somatischem und mutavem) Charakter.

Vererbungsregeln. Aus dem Bisherigen ergibt sich, daß wir dem Begriff der Vererbung im engeren Sinne, d. h. der Übertragung r Arteigenschaften durch die Erbeinheiten des Keimplasmas festlten. Im Gegensatz dazu wird von einigen Autoren (Klebs, Baur) er Begriff der Vererbung in weiterem Sinne gefaßt, indem lediglich as Auftreten der gleichen Reaktionsweise, welche Eltern und Nachommen äußeren Reizen gegenüber zeigen, als Vererbung definiert wird. ies ist aber, wie bereits Plate hervorhebt, bei Annahme der gleichen rbeinheiten eine Selbstverständlichkeit. Wir wenden uns jetzt zu den rscheinungen der Vererbung im einzelnen. Unsere Kenntnisse über ie Vererbungsvorgänge können wir nach Plate mit Rücksicht auf die ielen, noch unvollkommen erklärten Ausnahmefälle bisher nur als ererbungsregeln bezeichnen und nicht als Vererbungsgesetze, da bei inem Naturgesetz keine Ausnahmen vorkommen dürfen.

Wir unterscheiden mit Plate zunächst eine generelle und eine spezielle Vererbung. Bei der generellen Vererbung wiederholt sich das betreffende Merkmal in den aufeinander folgenden Generationen nur im allgemeinen, d. h. es kehrt nicht scharf ausgeprägt wieder, sondern mehr oder weniger verändert oder sogar abwechselnd mit anderen verwandten Eigenschaften. Die generelle Vererbung findet sich besonders bei pathologischen Veränderungen. So weisen beim Menschen z. B. Diabetes Mellitus, Fettsucht und Gicht pathogenetische und erbliche Beziehungen auf und können sowohl beim gleichen Individuum wie bei verschiedenen Generationen nacheinander auftreten. Ähnlich verhalten sich verschiedene Psychosen. Diese Variabilität in der Vererbung bestimmter Merkmale ist später noch näher zu besprechen. Sie kann auf somatischen Einflüssen, auf Abhängigkeiten von den übrigen Erbeinheiten, sowie auf der polygenen Grundlage des betreffenden Merkmals beruhen, worauf Häcker neuerdings schon hingewiesen hat.

Bei der speziellen Vererbung sind m.E. vier Formen zu unterscheiden: 1. die konstante, 2. die intermediäre, 3. die alternative mit Valenzwechsel und 4. die Mendel-Vererbung (= spaltende Vererbung).

ad. I. Sind die sich vereinigenden Geschlechtszellen in ihren Erbeinheiten völlig gleich, insbesondere enthalten sie für das betreffende Merkmal die gleiche Erbeinheit, so tritt in der folgenden Generation das Merkmal in gleicher Form wieder auf, wie es sich bei der Elterngeneration fand; es ist höchstens somatischen Schwankungen unterworfen. Dies ist konstante spezielle Vererbung.

ad. II. Bei der intermediären Vererbung entsteht aus der Fortpflanzung zweier genotypisch verschiedener Eltern ein Mischprodukt, das hinsichtlich der betreffenden Eigenschaft zwischen den beiden Eltern steht. Dies kommt auch in der 1. Filialgeneration der spaltenden Vererbung (beim Zeatypus cf. später) vor, doch werden bei dieser die differierenden Merkmale später wieder getrennt vererbt. Bei der eigentlichen intermediären Vererbung züchtet jedoch die Zwischenform rein weiter, so daß man besser von einer „konstant intermediären Vererbung" spricht (Plate). Die Existenz dieser Vererbungsform ist bisher nicht sicher erwiesen, gewisse Beobachtungen sprechen dafür, daß „die intermediäre konstante Vererbung nur eine verdeckte spaltende Vererbung ist" (Plate).

ad. III. Alternieren von Komplexen von Erbeinheiten (biologischen Radikalen) mit regelmäßigem Valenzwechsel. Hierbei tritt im Verlauf der Generationen ein regelmäßiger Wechsel in bestimmten Artmerkmalen ein (z. B. der Generationswechsel). Dieser Wechsel der Erscheinungsform ist darauf zurückzuführen, daß die betreffenden Erbfaktoren vom aktiven in den inaktiven Zustand bezw. umgekehrt übertreten. Dies kann unabhängig von anderen Erbeinheiten stattfinden, so daß das betreffende Artmerkmal im Laufe der Generationen plötzlich verschwindet oder plötzlich wieder auftritt, ohne andere Artmerkmale dabei zu beeinflussen; oder es können dabei Beziehungen zu anderen Erbeinheiten vorhanden sein, wobei dann die in ihrer Valenz wechselnden Erbfaktoren

zeitenweise andere überwiegen bezw. gegen andere zurücktreten. Die Ursache für derartige Valenzwechsel ist noch völlig dunkel.

ad. IV. Die Mendelsche Vererbung. Bei den Nachkommen zweier Eltern von verschiedenem Genotypus erscheinen die differierenden Eigenschaften immer wieder getrennt, es tritt bei den Nachkommen eine Spaltung der differierenden elterlichen Faktoren und zwar in gesetzmäßigen Proportionen ein. Die Mendelsche Vererbung ist auf Grund der Bastardkreuzungen folgendermaßen zu verstehen. Bezeichnet man mit P die Parentalgeneration, mit F_1 die erste, mit F_2 die zweite Filialgeneration u. s. f. so folgt: Jeder Elter besitzt in seinen Somazellen für jede Eigenschaft 2 Erbfaktoren, das somatische Keimplasma besteht also aus Anlagenpaaren. In den reifen Keimzellen ist jedoch für jedes Artmerkmal nur eine entsprechende Erbeinheit vorhanden und zwar für jede einzelne Eigenschaft ohne Ausnahme, da sowohl bei parthenogenetisch entwickelten Eiern wie bei Eiern, die nach Entfernung des Eikerns monosperm befruchtet wurden, sämtliche Artmerkmale zur Entwicklung kommen. Nehmen wir zunächst an, die Eltern sind beide genotypisch gleich, so bilden sie beide die gleichen Keimzellen, also z. B. ABC (wobei jeder Buchstabe eine bestimmte Erbeinheit bedeutet). Aus der Vereinigung dieser beiden Keimzellen geht eine befruchtete Eizelle AABBCC hervor. Durch erbgleiche Teilung entstehen aus dieser Eizelle lauter erbfaktorengleiche Zellen und schließlich ein Organismus, der in seinen Somazellen die Idioplasma-Struktur AABBCC besitzt; diese Struktur besitzen auch die Zellen der Keimbahn, die Urgeschlechtszellen. Alle Zellen besitzen also die sämtlichen Anlagen ihn „doppelter Garnitur“, für jedes Artmerkmal einen väterlichen d. h. von der Spermie stammenden und einen mütterlichen d. h. vom Ei stammenden Erbfaktor. Bei der Entwicklung der Anlagen bis zum fertigen Artmerkmal haben also auf jede Eigenschaft zwei gleiche Erbfaktoren eingewirkt. Bilden nun die Urgeschlechtszellen durch Teilung reife Geschlechtszellen, so tritt eine Reduktion der Erbfaktoren ein, indem bei der Teilung der Urgeschlechtszellen die Anlagenpaare derart getrennt werden, daß auf die entstehenden reifen Geschlechtszellen für jedes Artmerkmal nur ein Erbfaktor trifft, es werden also alle Anlagenpaare geteilt; eine Urgeschlechtszelle AABBCC bildet demnach reife Geschlechtszellen

ABC + ABC, also schematisch $\begin{array}{c|c} A & A \\ B & B \\ C & C \end{array} = ABC + ABC$.

Ein Organismus, der in seinem somatischen Idioplasma für jede Eigenschaft die gleiche väterliche und mütterliche Erbeinheit besitzt, wie der bisher angenommene, heißt homozygot; die Nachkommen eines solchen homozygoten Individuums bei Selbstbefruchtung nennt man nach Johannsen eine „reine Linie“; ein homozygoter Organismus kann nur erbfaktorengleiche Geschlechtszellen bilden, wie aus der Formel AABBCC = ABC + ABC hervorgeht, er „züchtet also rein“.

Anders verhält es sich, wenn der eine Elter sich vom zweiten hinsichtlich seiner Vererbungssubstanz unterscheidet, wenn sich also bei

der Fortpflanzung dieser Eltern Keimzellen von verschiedener Zusammensetzung vereinigen. Nehmen wir zunächst den einfachsten Fall an, nämlich daß der Unterschied nur hinsichtlich einer Eigenschaft, also eines Erbfaktors besteht, z. B. bei den Varietäten einer Pflanze an rote und weiße Blütenfarbe. Die eine Keimzelle habe die Zusammensetzung wie die bisherige, nämlich A B C, wobei A der Faktor für Blütenfarbe (=rot) sei. Die andere Keimzelle unterscheide sich von dieser hinsichtlich des Erbfaktors für Blütenfarbe; der differierende Faktor heiße aus gleich zu besprechenden Gründen = a, die entsprechende Keimzelle ist dann aBC. Der aus ABC + aBC entstehende Organismus erhält also für die Eigenschaft der Blütenfarbe zwei verschiedene Erbfaktoren A und a. Es wirken demnach auf die Bildung dieses Artmerkmals zwei verschiedene Erbfaktoren ein. Derjenige Erbfaktor, welcher dabei den anderen überwiegt, heißt dominant, der andere zurückgedrängte Erbfaktor recessiv.

Für die Formulierung dieses Vorgangs hat schon Mendel die Schreibweise angeführt, daß die beiden, der gleichen Eigenschaft entsprechenden Faktoren mit demselben Namen bezeichnet werden, daß ferner der dominante Faktor mit einem großen Buchstaben, der recessive mit einem kleinen Buchstaben symbolisch ausgedrückt wird. Hieraus ergibt sich der Vorteil, daß aus der Erbformel sogleich zu erkennen ist, welche Erbfaktoren dem gleichen Artmerkmal entsprechen. In unserem Falle ist die aus der Keimzelle ABC und aBC resultierende befruchtete Eizelle AaBBCC und ebenso das somatische Keimplasma des fertigen Organismus. A ist über a dominant, d. h. die Bildung des fertigen Artmerkmals ist von A beherrscht, die Erbeinheit a hat auf die Bildung des Artmerkmals keinen Einfluß und wird vom A unterdrückt. Die Pflanze AaBBCC hat also rote Blütenfarbe ebenso wie der eine Elter AABBCC, ist aber hinsichtlich des Faktors A heterozygot. Wie verhält sich nun ein solcher Organismus AaBBCC bei Bildung der Keimzellen?

Die Urgeschlechtszelle AaBBCC spaltet bei der Bildung der reifen Geschlechtszellen ihre Anlagenpaare folgendermaßen:

A	a
B	B
C	C

so daß die reifen Geschlechtszellen ABC + aBC entstehen. Ein heterozygoter Organismus bildet also zweierlei Geschlechtszellen. Die in den Somazellen für je eine Eigenschaft vorhandenen zwei Faktoren werden als „Paarlinge“ (Correns), als „konkurrierende Faktoren“ (Tschermak), als „antagonistische“ oder „allelomorphe“ Erbeinheiten (Bateson) bezeichnet. Sie wandern bei der Reduktionsteilung, gleichgültig, ob die Urgeschlechtszelle homo- oder heterozygot ist, nie in die gleiche Zelle, sondern werden stets getrennt. Dadurch findet bei heterozygoten Organismen eine Spaltung der ungleichen Erbfaktoren statt, und es werden so genotypisch verschiedene Keimzellen gebildet. Dieses „Spaltungsgesetz“ der Heterozygoten ist der Kernpunkt des Mendelismus. Es handelt sich dabei um den gleichen Vorgang wie bei den Homozygoten, nur können bei

iesen keine verschiedenen Keimzellen entstehen, da die Urgeschlechts-ellen für jede Eigenschaft zwei gleiche Erbfaktoren besitzen, bei Teilung ieser Paarlinge also nur gleiche Keimzellen liefern können. Deshalb iefern die Homozygoten stets nur gleiche Nachkommen (innerhalb einer lurch somatische, nicht erbliche Abweichungen bedingten Variabilität), vährend Heterozygoten nie rein züchten. Je nach der Zahl der hetero-ygoten Merkmalspaare sprechen wir von Mono-, Di-, Tri-, Polyhybriden. o ist z. B. ein Organismus AaBBCC monohybrid, AaBbCC dihybrid, aBbCc trihybrid. Bei vereinfachter Schreibweise werden nur die eterozygoten Paarlinge mit ihren zwei Buchstaben, die homozygoten ur mit einem Buchstaben bezeichnet, z. B. statt AaBBCC wird aBC geschrieben.

Das Schema für die monohybride Kreuzung ist dann, wenn ganz llgemein der dominierende Faktor des heterozygoten Merkmalpaares und zugleich die äußere dominante Eigenschaft) mit D, der recessive aktor (und zugleich die recessive Eigenschaft) mit R bezeichnet wird, lgendes:

1. Elter	DD	2. Elter	RR
Keimzellen	D + D		R + R

1. Filialgeneration DR (beliebig viele Individuen) deren Keimzellen eim ♂ = Spermien D + R; beim ♀ = Eier D + R. Werden die Indi-iduen der 1. Filialgeneration unter sich zur Vermehrung gebracht, so ntstehen, da die Keimzellen D und R in gleicher Zahl gebildet erden, und die Kombination von D- und R-Spermien mit D- bzw. -Eiern die gleiche Wahrscheinlichkeit hat, die Nachkommen in folgendem erhältnis:

Spermie D + Eizelle D = DD
„ D + „ R = DR
„ R + „ D = DR
„ R + „ R = RR
also DD + DR + DR + RR.

Typen der Mendelschen Vererbung.

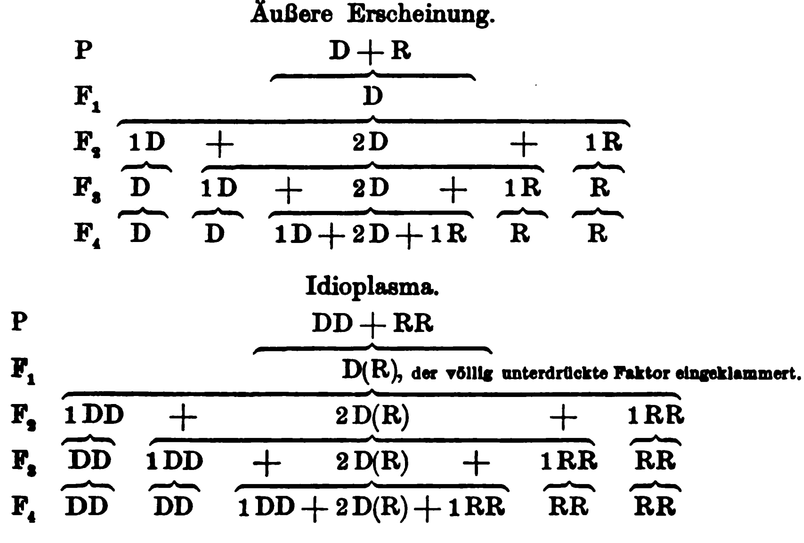
Diese ergeben sich aus dem Verhältnis, in welchem der dominante u dem recessiven Faktor innerhalb eines Merkmalpaares steht. Was ie allgemeinen Vorstellungen über diese Beziehungen betrifft, so aben sich die meisten Autoren der Présence-Absence-Theorie Batesons ngeschlossen. Hiernach soll nur der dominante Faktor als materielles Körperchen irgend welcher Art im Keimplasma wirklich vorhanden ein, während der Recessive-Zustand durch das Fehlen dieses Faktors edingt ist. Dann wäre der recessive homocygote Zustand = 00 (= RR, n dem zuerst erwähnten Beispiel aa), der heterozygote Zustand DO DR bzw. Aa), der dominante homozygote Zustand DD (in unserem Beispiel AA). Mir scheint Plates Grundfaktor-Supplementtheorie plau-ibler, wenn auch mit einer geringen Abänderung. Plate nimmt an, „daß wenigstens in vielen Fällen auch der recessive Zustand ein be-

stimmtes materielles Substrat hat", das Plate den Grundfaktor nennt: „indem zu dem Grundfaktor noch ein ‚Supplement' kommt, ruft er das dominante Merkmal hervor". Der Grundfaktor kann durch das Supplement nicht nur positiv, sondern auch negativ beeinflußt werden: im ersteren Falle hat also das Supplement eine erregende Wirkung, die dominante Eigenschaft erscheint dann gegenüber der recessiven als neues, positives Merkmal: im zweiten Falle wirkt das Supplement hemmend auf den Grundfaktor, der Grundfaktor wird dann durch das Supplement abgeschwächt oder aufgehoben. Ich möchte mich dieser Auffassung im wesentlichen anschließen. Wenn sich zwei Varietäten einer Art (fremde Arten kommen für die Mendelsche Vererbung nicht in Betracht, da sich Artbastarde nicht fortpflanzen) hinsichtlich eines Artmerkmals unterscheiden, so muß diesem Unterschied natürlich auch ein Unterschied in der Erbmasse zugrunde liegen. Jedoch müssen die beiden Varietäten, da sie der gleichen Art angehören, für jede Eigenschaft und besonders auch für die differierende Eigenschaft, eine wenigstens teilweise übereinstimmende, artspezifische Keimplasmastruktur besitzen. Auf dieser gemeinsamen Grundlage bauen sich dann erst die mendelnden Unterschiede auf. Diese Vorstellung berücksichtigt auch die Tatsache, daß nicht nur die Chromosomen, deren Verhalten bei der Reduktionsteilung der Mendelschen Theorie gut entspricht (cf. später) und die nach R. Hertwig hauptsächlich für die mendelnden Faktoren als Grundlage in Betracht kommen, sondern auch das bei jeder Amphimixis mitvererbte Zellprotoplasma durch seine gesamte, artspezifische Struktur für die Vererbung von Bedeutung ist. Nach meiner Auffassung entspricht also der Grundfaktor (= recessive Zustand) der artspezifischen beiden Varietäten gemeinsamen Keimplasmastruktur, das Supplement (= dominanter Faktor) der den Unterschied zwischen den Varietäten bedingenden Erbeinheit. Diese stellt also, ebenso wie nach der Presence-Absence- oder der Grundfaktor-Supplementtheorie ein Plus gegenüber der gemeinsamen artspezifischen Grundlage dar. Die Wirkung dieses dominanten Faktors kann auch nach unserer Auffassung eine erregende oder hemmende sein. Die schon von Mendel eingeführte Schreibweise ist für sämtliche Auffassungen brauchbar, wenn man sich nur vergegenwärtigt, daß die Symbole, d. h. die großen und kleinen Buchstaben der dominanten und recessiven Faktoren nicht wörtlich dem Vorhandensein und völligen Fehlen eines Erbfaktors entsprechen, sondern nur relativer Natur sind (worauf auch Goldschmidt hinweist); dann bezeichnet der recessive Faktor (nach Bateson = 0) als gemeinsamer Grundfaktor der Varietäten den Unterschied = 0, der dominante Faktor das Vorliegen der unterscheidenden Erbeinheit. Meines Erachtens kann ferner der Mehrbesitz von Erbfaktoren bei dem dominanten Typus nicht nur dadurch bedingt sein, daß der dominante Typus außer dem Grundfaktor noch ein Supplement besitzt, sondern auch dadurch, daß er den ganzen Grundfaktor besitzt, während dem recessiven Typus irgend etwas vom Bestande des Grundfaktors fehlt. Diese Vorstellung erleichtert meines Erachtens das Verständnis mancher recessiver

Krankheiten, bei denen ersichtlich die Krankheit in dem Fehlen bzw. ler Hypofunktion einer Eigenschaft beruht und recessiv ist. Eine ındere Schreibweise als die Mendelsche ist jedoch auch hierfür nicht ıötig, da diese das Relative zwischen Dominanz und Rezession vollkommen zum Ausdruck bringt.

Je nachdem nun der dominante Faktor den recessiven völlig oder eilweise oder in individuell variablem Grade überwiegt, unterscheiden vir 3 Typen der Mendelvererbung.

1. Pisumtypus: D ist vollkommen dominant über R. Dann gleichen lie DR-Individuen völlig den DD-Individuen, das Schema wäre dann:



. h. also bei der Vermehrung der Heterozygoten D(R) unter sich entehen die Nachkommen vom Aussehen DD — hierher gehören auch ie D(R) — und vom Aussehen RR im Verhältnis 3 : 1.

2. Zeatypus. DR steht intermediär zwischen D und R (häufig in ariablem Grade, aber nie so stark nach D oder R variierend, daß die R völlig das Aussehen von DD oder RR erreichen).

Das Schema wäre also für die äußere Erscheinung (für das Idiolasma bleibt es selbstverständlich das gleiche wie bei 1.):

P D + R

F_1 $\widehat{DR}$: die Klammer, die D und R zusammenfaßt, bedeutet intermediäres Aussehen der Heterozygoten

F_2 1DD + 2$\widehat{DR}$ + 1RR

F_3 DD 1DD + 2$\widehat{DR}$ + 1RR RR

3. Unvollkommene Dominanz. D ist individuell in verschiedenem Grade über R dominant, so daß DR-Individuen vom äußeren Typ DD, RR, sowie alle Übergänge vorkommen.

Das Schema wäre dann:

P			D + R		
F_1			D bis R		
F_2	1 DD	+	2 (D bis R)	+	1 RR
F_3	DD		1 DD + 2 (D bis R) + 1 RR		RR

Man sieht also, daß selbst bei einfachster Sachlage: wenn die Differenz der Eltern nur hinsichtlich einer Eigenschaft besteht und diese Eigenschaft auf einer einzigen Erbeinheit beruht — bei den Heterozygoten in der ersten Tochtergeneration hinsichtlich der äußeren sichtbaren Eigenschaft alle Möglichkeiten vorliegen können, die Heterozygoten können aussehen wie DD, zwischen DD und RR stehen, sowie RR völlig gleichen. Erst die weitere Vermehrung der Heterozygoten F unter sich klärt durch die Spaltungserscheinungen die Sachlage auf.

Die Kreuzungsexperimente haben weiterhin gezeigt, daß die äußeren Merkmale bald durch einen einzigen, bald durch 2 oder 3 oder noch mehr Erbfaktoren verursacht werden. Wir können daher monogene, digene, trigene, polygene Merkmale unterscheiden (**Plate**). Da die einzelnen Faktoren bei Kreuzungen solcher Merkmale getrennt werden können, ergeben sich bei der Kreuzung digener und trigener usf. Merkmale kompliziertere Verhältnisse. Viele Eigenschaften und Krankheiten des Menschen gehören hierher (worauf **Häcker** besonders hinweist), ich möchte deshalb kurz das Schema für dihybride Kreuzungen nach **Plate** folgen lassen, um die Methode zu demonstrieren, mittels deren polyhybride Kreuzungen analysiert werden.

(Vgl. hierzu das Schema auf folgender Seite.)

Was die äußere Erscheinung der 16 Individuen anbetrifft, so möchte ich nur den einfachsten Fall bei vollkommener Dominanz hervorheben, wobei die recessiven Eigenschaften des einen Elters (ab = **schwarz-weiß** gescheckt) unter 16 Nachkommen nur einmal zum Vorschein kommen, bei einer geringeren Nachkommenschaft mit Wahrscheinlichkeit überhaupt nicht und dadurch übersehen werden, obwohl eine vollkommen gleichmäßige Übertragung der Erbeinheit a und b auf die Nachkommen stattfindet.

Die übrigen, schon sehr komplizierten Möglichkeiten hinsichtlich der äußeren Erscheinung der 16 Individuen sind bei **Plate** nachzusehen.

Das grundsätzliche Verhalten der Mendelschen Vererbung bei mono- und polyhybrider Kreuzung wäre damit, soweit es für den Menschen in Betracht kommt, beschrieben. Es ist nunmehr noch zu erwähnen, **auf welche verschiedene Weise die einzelnen Faktoren auf die Bildung eines Artmerkmals wirken können.**

Schema der dihybriden Kreuzung.

A = wildfarbig,	a = schwarz,	vollkommene Dominanz	
B = einfarbig,	b = weiß gescheckt,	"	"
P AB	ab oder	Ab	aB

F_1 AB ab = äußerlich einfarbig wildfarbig,
Gameten: AB, Ab, aB, ab.

F_2	AB	Ab	aB	ab
AB	AB AB = AB c	Ab AB = AB	aB AB = AB	ab AB = AB
Ab	AB Ab = AB	Ab Ab = Ab c	aB Ab = AB	ab Ab = Ab
aB	AB aB = AB	Ab aB = AB	aB aB = aB c	ab aB = aB
ab	AB ab = AB	Ab ab = Ab	aB ab = aB	ab ab = ab c

äußerlich = 9 AB + 3 Ab + 3 aB + 1 ab = 16

wildfarb. einfarb. in Proz.	wildf. gescheckt in Proz.	schwarz einfarb. in Proz.	schwarz-weiß gesch. in Proz.
56,25	18,75	18,75	6,25

innerlich = 4 Homozygoten: AABB, AAbb, aaBB, aabb, die konstant züchten, auf der Tabelle mit c bezeichnet,

= 8 Monoheterozygoten: 2 AABb + 2 AaBB + 2 Aabb + 2 aaBb . . . .
= 4 Diheterozygoten: AaBb . . . .
} welche spalten.

Sind mehrere ungleichartige Erbfaktoren bei der Bildung eines einzigen Artmerkmals (eines sogenannten polygenen Merkmals) beteiligt, so kann die Bedeutung der einzelnen Faktoren eine sehr verschiedene sein. Nach Plate sind auf Grund der Kreuzungsexperimente folgende Arten von Faktoren analysiert:

1. Erregungsfaktoren. Sie veranlassen irgend eine Farbe, Struktur, Form, Größe usw.

2. Konditionalfaktoren sind solche Einheiten, die vorhanden sein müssen, damit ein oder mehrere Faktoren überhaupt eine äußere Eigenschaft hervorrufen können. So scheint ganz allgemein bei Tieren

und Pflanzen die Pigmentbildung auf einem solchen Grundfaktor zu beruhen, dessen Fehlen dann Albinos bedingt. Beruht ganz allgemein eine Eigenschaft auf einem Erregungs- und einem Konditionalfaktor, z. B. A + B, so tritt die Vererbung nach den Proportionen ein, die für die dihybride Kreuzung angegeben wurden, die Heterozygoten ABab unter sich gepaart, ergeben auf 9 Nachkommen, die das betreffende Merkmal besitzen, 7 Nachkommen, die es nicht besitzen.

3. Transmutatoren sind solche Erbeinheiten, die die Wirkung anderer modifizieren (z. B. Verwandlung roter Farbe [Faktor R] in Purpur durch Faktor B, der vielleicht einen bläulichen Farbstoff bildet).

4. Verteilungsfaktoren regulieren die Verbreitung eines Farbstoffes oder einer anderen Eigenschaft. So beruht die Einfarbigkeit der Nagetiere auf einer besonderen Erbeinheit, die bei weißgescheckten Individuen fehlt.

5. Intensitätsfaktoren, die den Grad einer Eigenschaft verstärken, sind bei polygenen Merkmalen sehr häufig, z. B. sind beim Löwenmaul von Baur zwei derartige Erbeinheiten nachgewiesen, die die rote Farbe verdunkeln.

6. Am eigentümlichsten sind die Hemmungsfaktoren, die das Auftreten einer Eigenschaft, z. B. einer bestimmten Farbe verhindern, oder die das Wachstum eines Organs unterdrücken, so daß es klein bleibt oder gar nicht sich entwickelt. Das Charakteristische ist dann, daß in allen solchen Fällen der negative Zustand dominiert über den positiven. Eine weitere Form der kombinierten Erbeinheiten ist die „Homomerie“ (Plate). Hierher gehören diejenigen polygenen Eigenschaften, die durch gleichsinnige Faktoren (Nilsson-Ehle) zustande kommen, das heißt durch zwei oder mehrere Erbeinheiten, die jede für sich ungefähr dasselbe Außenmerkmal, etwa eine bestimmte Farbe oder eine bestimmte Länge eines Organs, auslösen, zusammen aber eine verstärkte Wirkung ausüben.

Den Gegensatz hierzu bildet die Erscheinung der „Heterostase“ (Bateson). Hier verdeckt die Anwesenheit eines bestimmten Faktors, z. B. A, vollkommen einen anderen Faktor B, A wird dann epistatisch, B hypostatisch genannt. Bei einer Kreuzung zwischen AA und BB erhält man dann AB vom äußeren Habitus = A, also wie bei vollkommener Dominanz (Pisumtypus). Die Entscheidung, ob A epistatisch oder echt dominant über B ist, läßt sich durch Vererbungsversuche und hiervon abgeleitete Analyse der Keimzellen treffen. Ist A dominant über B, dann wandern A und B beim Bastard AB nie in die gleiche Keimzelle, es entstehen nur Keimzellen A oder B, ist A epistatisch über B, dann ist das somatische Keimplasma des betreffenden Organismus AABB und die heterostatischen Faktoren werden bei der Keimzellenbildung nicht getrennt, es entstehen die Keimzellen AB + AB. Die Heterostase ist bei der Geschlechtsbestimmung und der geschlechtsabhängigen Vererbung von Bedeutung. Wichtig sind ferner noch die gegenseitigen Beziehungen von Erbfaktoren, die man als Korrelation von Erbfaktoren bezeichnet (Nilsson-Ehle), sowie die sogenannte Pleiotropie. Durch

bestimmte Kombinationen von Erbfaktoren werden andere Erbfaktoren in ihrer Entfaltung beeinflußt, so daß sie sich ohne bisher bekannte Art des Zusammenhangs in abweichender Art entfalten. Ganz allgemein versteht man unter Korrelation also eine Wechselbeziehung der Teile eines Organismus untereinander. Bekannt ist ja schon länger besonders die funktionelle oder physiologische Korrelation, wie sie durch die Drüsen mit innerer Sekretion ausgeübt wird und wie sie in der funktionellen Abhängigkeit fast aller Organe vom Nervensystem zum Ausdruck kommt.

Eine „pleiotrope" Erbeinheit (Plate) ist eine solche, die gleichzeitig mehrere Merkmale, die zu ganz verschiedenen Organen gehören können, beeinflußt. „Es folgt daraus, daß solche von einer Erbeinheit abhängigen Merkmale stets gemeinsam vorkommen müssen und korrelativ verbunden erscheinen werden". Diese Tatsache spricht gegen eine sehr hohe Zahl von Faktoren. Es können quantitative und qualitative Eigenschaften auf demselben pleiotropen Faktor beruhen (Johannsen).

Chromosomenforschung. Geschlechtsbestimmung.

Ein besonderer Fall der Mendelschen Vererbung ist die Bestimmung des Geschlechts. Da sie bei geschlechtsabhängigen Krankheiten eine Rolle spielt, muß sie kurz erwähnt werden. Ich halte mich in folgendem hauptsächlich an die Darstellung Goldschmidts.

Schon Mendel selbst hatte vermutet, daß Männlichkeit und Weiblichkeit als selbständig spaltende Erbfaktoren zu betrachten seien. Nach der Wiederentdeckung seiner Gesetze waren es vor allem Correns, Castle und Bateson, die eine mendelische Erklärung des Geschlechts versuchten. Vier Gründe sprechen hauptsächlich dafür, daß das Geschlecht durch ein Mendelsches Faktorenpaar bestimmt wird:

1. Die Vererbung der sekundären Geschlechtsmerkmale, die normalerweise immer konform mit dem Geschlecht vererbt werden, so daß es wohl selbstverständlich ist, daß der Vererbungsmechanismus für beide der gleiche ist.

2. Die Erfahrungen über geschlechtsbegrenzte Vererbung.

3. Bisher auf das Pflanzenreich beschränkte Versuche, direkt mit der Eigenschaft Mähnlichkeit und Weiblichkeit im Bastardierungsexperiment zu arbeiten.

4. Die cytologischen Befunde an den Keimzellen.

Die Tatsache, daß bei allen Tieren beide Geschlechter gleich häufig gebildet werden, spricht zunächst für eine Vererbung des Geschlechts nach dem Schema der monohybriden Kreuzung bei vollkommener Dominanz, wobei ein Heterozygote mit einem recessivhomzoygoten Individuum gekreuzt wird:

$DR + RR = DR + RR$, wobei also die Individuen mit dem dominanten und recessiven Merkmal stets in gleicher Zahl entstehen.

Es muß demnach das eine Geschlecht hinsichtlich des Geschlechtsfaktors heterozygot, das andere homozygot sein. Das homozygote Geschlecht enthält den recessiven Faktor, das heterozygote den dominanten und recessiven. Sei z. B. das Weibchen homozygot (wie vermutlich beim Menschen) und R der recessive, D der dominante Geschlechtsfaktor, dann entsteht

aus einer Spermie R und einem Ei R = RR, d. h. ♀
" " " D " " " R = DR, " ♂

Diese Formulierung erweist sich aber nicht als ausreichend, wie aus folgendem hervorgeht:

Es war schon Darwin bekannt, daß jedes Geschlecht die Eigenschaften des anderen latent in sich enthalten muß, da z. B. durch männliche Tiere bei Kreuzungen die Eigenschaften der Weibchen auf den Bastard vererbt werden können. Auch andere Erscheinungen sprechen hierfür. Es müssen sowohl die Spermien wie die Eier die Erbfaktoren für die primären und sekundären Geschlechtscharaktere sowohl des eigenen wie des anderen Geschlechts enthalten. Es sei weiterhin nach Goldschmidts Bezeichnung:

F = Faktor für die primären weiblichen Geschlechtscharaktere
G = " " " sekundären " "
M = " " " primären männlichen "
A = " " " sekundären " "

so sind die weiblichen Keimzellen, wenn die ♀ homozygot angenommen werden:

(MA) (FG)

und die Somazellen (MA)(MA) (FG)(FG), wobei FG epistatisch ist über MA (nicht dominant, da ja MA und FG in die gleichen Keimzellen wandern).

Es werden also durch die Faktoren der primären und sekundären weiblichen Merkmale die Faktoren der männlichen Merkmale verdeckt.

Das ♂ wäre dann in den Somazellen (MA)(MA)(FG)(fg), wobei f und g den recessiven Zustand der primären und sekundären weiblichen Geschlechtscharaktere bezeichnen. Es kommt dann in den Somazellen nur ein Faktorenpaar FG zur Wirkung, dieses überdeckt zwar ein Merkmalspaar MA, nicht aber zwei Merkmalspaare MA, so daß bei der Faktorenkombination MAMAFGfg das männliche Faktorenpaar überwiegt.

Diese Beziehungen sind von Goldschmidt durch Kreuzungen bei Schmetterlingen (Lymantria dispar und japonica) bewiesen.

Das ♂ bildet dann die Spermien (MA)(FG) und (MA)(fg). Dann folgt aus

Spermie		Ei		
(MA)(FG)	+	(MA)(FG) =	(MA)(MA)(FG)(FG)	= ♀
(MA)(fg)	+	(MA)(FG) =	(MA)(MA)(FG)(fg)	= ♂

In diesem Falle ist das ♀ homozygot. Nach der ersten Feststellung aus dem Tierreiche nennt man diesen Typus den Drosophilatypus. Zu

ihm gehört vermutlich der Mensch. Es ist auch der entgegengesetzte Typ im Tierreich festgestellt, wobei also die Männchen homozygot (oder homogam, wie mit Beziehung auf die Homozygotie der Geschlechtsmerkmale gesagt wird) und die Weibchen heterozygot sind (Abraxastypus).

Von den bisherigen Beweisen für die mendelistische Geschlechtsvererbung möchte ich nur die Chromosomenbefunde besonders erwähnen, da sie das Verständnis der Geschlechtsvererbung ganz wesentlich erleichtern und außerdem überhaupt eine Grundlage der Vererbungslehre geworden sin.

Als Chromosomen bezeichnet man bekanntlich die schleifenartigen Gebilde, in denen sich vor jeder Zellteilung die Chromatinsubstanz des Zellkerns, also des für die Vererbungsvorgänge wichtigsten Bestandteils, anordnet. Die einzelnen Chromosomen sind in ihrer Bedeutung nicht gleichwertig; sie enthalten, wie Boveri experimentell nachweisen konnte, verschiedene Erbfaktoren. Auch morphologisch sind die einzelnen Chromosomen bei vielen Arten in leicht erkennbarer Weise zu unterscheiden und zwar gleichen sich unter der Gesamtzahl der Chromosomen je zwei Chromosomen in Form und Größe, so daß sich also die Gesamtzahl der Chromosomen aus Chromosomenpaaren zusammensetzt. Jedes Chromosomenpaar besteht aus einem väterlichen und einem mütterlichen Chromosom, von denen jedes die gleichen Erbfaktoren besitzt, die Einzelchromosome eines jeden Paares sind also „homolog". Wahrscheinlich enthält jedes Chromosom eine mehr oder minder große Zahl einzelner Faktoren, da die relativ geringe Zahl der Chromosomen (beim Menschen etwa 24) nicht als die Gesamtheit der Erbfaktoren angesehen werden kann, und da bereits bei verschiedenen Arten durch Bastardierung eine größere Zahl mendelnder Faktoren nachgewiesen ist, als es der Chromosomenzahl der betreffenden Art entspricht.

Die Chromosomenzahl ist nun in allen Zellen des Organismus eines Tieres die gleiche; sie ist für jede Tierart charakteristisch. Die reifen, d. h. befruchtungsfähigen Keimzellen enthalten nur die halbe Zahl von Chromosomen wie die Zellen des Somas (und mithin auch die Urgeschlechtszellen). Da aber jede Keimzelle sämtliche Arteigenschaften übertragen kann und demnach sämtliche Erbfaktoren besitzt, so sagt man: es besitzen die reifen Keimzellen eine „einfache Chromosomengarnitur" (sie sind „haplod"), die Zellen des Somas eine „doppelte Chromosomengarnitur" (sie sind „diplod"). Dies stimmt vollständig mit den Vorstellungen des Mendelismus überein.

Bei der Befruchtung entsteht also durch Vereinigung zweier haploder Zellen eine diplode Zelle und aus dieser durch erbgleiche Teilung die sämtlichen Zellen des Somas mit doppelter Chromosomengarnitur.

Zum Verständnis der Vererbungsvorgänge ist eine Kenntnis des Verhaltens der Chromosomen zunächst bei der gewöhnlichen Zellteilung (der Karyokinese = Äquationsteilung) und bei der Reifeteilung der Urgeschlechtszellen (der Reduktionsteilung) nötig.

Die Karyokinese vollzieht sich folgendermaßen (Fig. 1): Die Chromatinsubstanz des Kerns ordnet sich zunächst zu den Chromosomen an. Der Kern löst sich dann auf, die Chromosomen stellen sich jetzt in

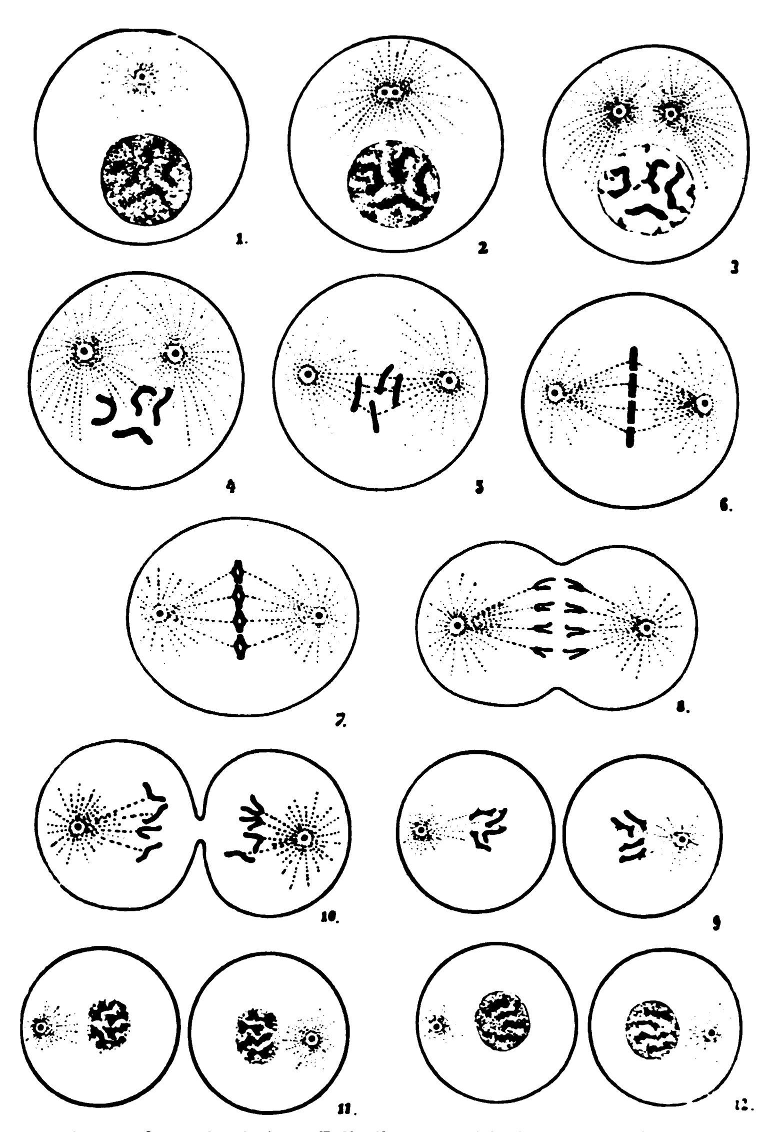


Fig. 1. Schema der mitotischen Zellteilung. 1 bis 3 Bildung der Chromosomen im Kern; 4 Auflösung des Kerns; 5, 6 Bildung der Äquatorialplatte; 7, 8, 10 Auseinanderweichen der Tochterplatten; 9, 11, 12 Rekonstruktion der Tochterkerne. Gez. von Dr. Dingler (aus Goldschmidt).

einer durch die Zellmitte gehenden Ebene ein (der sogenannten Aequatorialebene, die durch die zweipolige Strahlenfigur der beiden Centrosomen bestimmt ist); sie bilden die Äquatorialplatte (6.). Dann wird jedes Chromosom der Länge nach gespalten (7.), die Spalthälften wandern

nach den beiden entgegengesetzten Zellpolen aneinander (8. u. 10.) und hierauf tritt in der Mitte der Zelle auf dem Wege der Durchschnürung die Teilung der Zelle in zwei gleiche Hälften ein (10. u. 9.). Hierauf werden die Kerne der Tochterzellen rekonstruiert (11. u. 12.). Jede Tochterzelle hat dann wieder die gleiche Zahl Chromosomen und das gleiche Chromosomenmaterial wie die Mutterzelle (erbgleiche Teilung).

Wesentlich anders vollzieht sich die „Reduktionsteilung", d. i. die Teilung der Urgeschlechtszellen in die reifen Geschlechtszellen. Hier tritt eine Halbierung der Gesamtzahl der Chromosomen, aber nicht der einzelnen Chromosomen ein. Es müßte ja sonst bei der Vereinigung

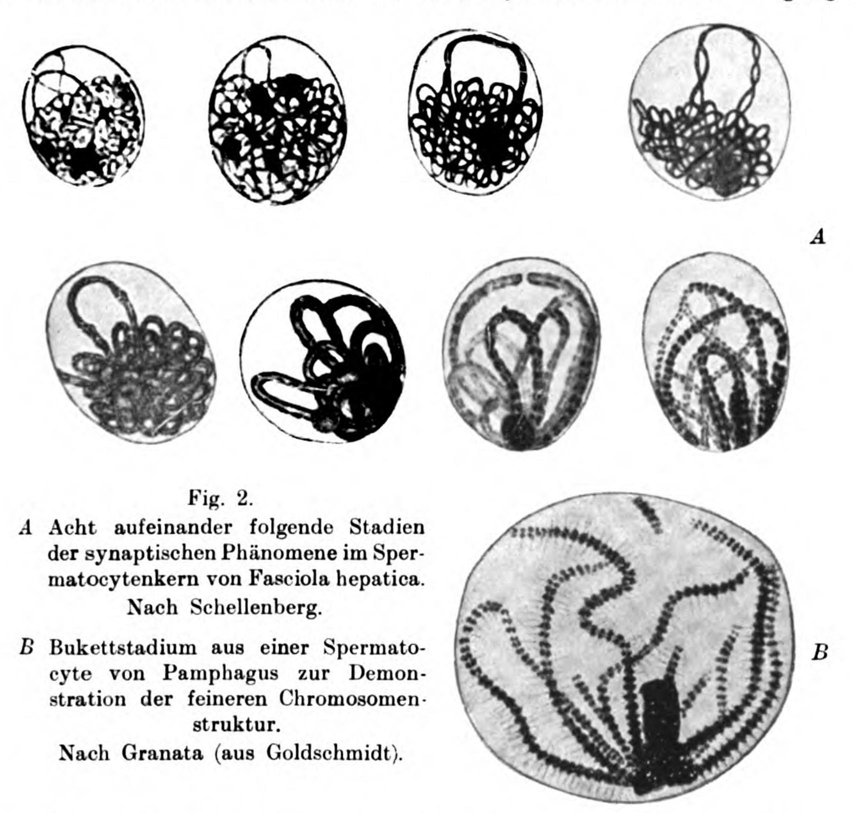


Fig. 2.

A Acht aufeinander folgende Stadien der synaptischen Phänomene im Spermatocytenkern von Fasciola hepatica. Nach Schellenberg.

B Bukettstadium aus einer Spermatocyte von Pamphagus zur Demonstration der feineren Chromosomenstruktur. Nach Granata (aus Goldschmidt).

der reifen Keimzellen eine Verdoppelung der Chromosomen in der befruchteten Eizelle eintreten, bei der nächsten Generation eine weitere Verdopplung usw. Bei der Reifung der Keimzellen spielen sich noch andere Vorgänge, u. a. auch mitotische Zellteilungen ab, die aber für das Verständnis der Vererbungsvorgänge, insbesondere der spaltenden Vererbung weniger wichtig sind und deshalb hier nicht näher beschrieben werden. (Über die Vorgänge der Synapsis und der gesamten Reifeteilungen vgl. bes. Häcker.) Die Reduktionsteilung spielt sich im wesentlichen folgendermaßen ab (Fig. 2 und 3).

Nachdem sich die Chromatinsubstanz des Kerns zu Chromosomen angeordnet hat, verschmelzen im „Synapsis-Stadium" die homologen

väterlichen und mütterlichen Chromosomen vorübergehend miteinander Während der Verschmelzung werden die einzelnen väterlichen und mütterlichen Erbfaktoren innerhalb der beiden homologen Chromosomen in allen Möglichkeiten gegeneinander ausgetauscht.

Man sieht aus Figur 2 B sehr schön, daß die Chromosomschleifen aus einzelnen perlenschnurartig aneinandergereihten Chromatinkörnchen bestehen und daß durch das enge Aneinanderlegen je zweier homologer Chromosomenschleifen immer je zwei solcher Chromatinkörnchen eng nebeneinander zu liegen kommen, so daß also die Perlenschnur der Chromatinkörnchen eine doppelte ist. Es können dadurch innerhalb der einzelnen Chromosomenschleifen die homologen väterlichen und mütterlichen Chromatinkörnchen in allen Kombinationen gegeneinander ausgetauscht werden; alle Kombinationen haben die gleiche Wahrscheinlichkeit.

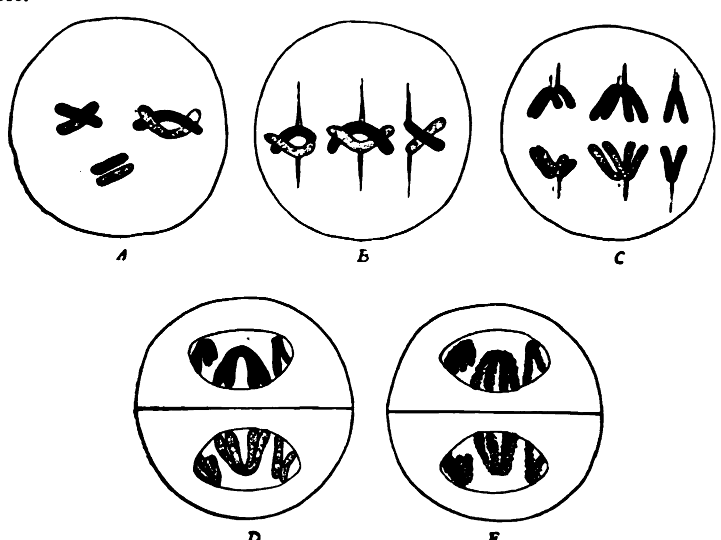


Fig. 3. Schema des Verlaufes der Reduktionsteilung bei Annahme von drei Tetraden. Nach Grégoire (aus Goldschmidt.)

Nach der Verschmelzung trennen sich die väterlichen und mütterlichen Chromosomen wieder voneinander (Fig. 3 A) und stellen sich in der Äquatorialplatte ein und zwar in paarweiser Anordnung (Fig. 3 B. Oft tritt in diesem Stadium als Vorbereitung für die spätere Äquationsteilung bereits eine Längsspaltung der Paarlinge ein, wodurch aus den Chromosomenpaaren Vierergruppen, die sog. Tetraden entstehen (Fig. 3 C). Jetzt erfolgt die Teilung der Zelle in zwei Tochterzellen (Fig. 3 D). Diese Teilung erfolgt also nicht wie bei der mitotischen Zellteilung zwischen den Hälften der vorher gespaltenen Chromosomen sondern zwischen den einzelnen, ganzen Chromosomen der Chromosomenpaare. Dadurch ist die Zahl der ganzen Chromosomen in den Tochterzellen halbiert. — Hierauf folgt noch eine (oder mehrere) mitotische Kernteilung (Fig. 4 B und C), die aber lediglich eine Vermehrung

der Keimzellen ohne weitere Veränderung im Aufbau der Chromosomen bedingt.

In welcher Weise der Austausch der einzelnen Erbfaktoren während der Synapsis die Entstehung verschiedener Keimzellen ermöglicht, soll

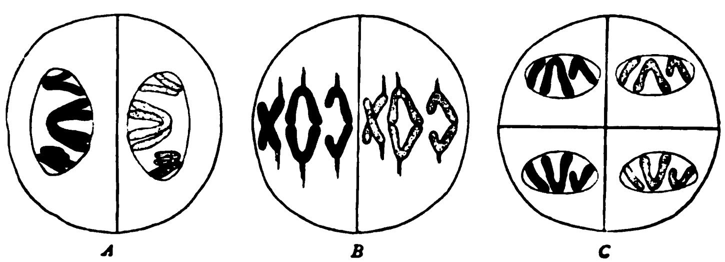


Fig. 4. Schema des Verlaufes der Äquationsteilung, an Fig. 3 anschließend. *A* folgt auf 3 *E*, ist nur um 90° gedreht. Nach Grégoire (aus Goldschmidt).

das Schema Fig. 5 darstellen. Bild a) zeigt die Urgeschlechtszelle eines Dihybriden, wobei die zwei dominanten Faktoren schwarz, die entsprechenden recessiven Faktoren weiß, die homozygoten Faktoren punktiert gezeichnet sind. Man sieht, daß aus einer solchen diheterozygoten Urgeschlechtszelle 4 verschiedene reife Gameten entstehen können.

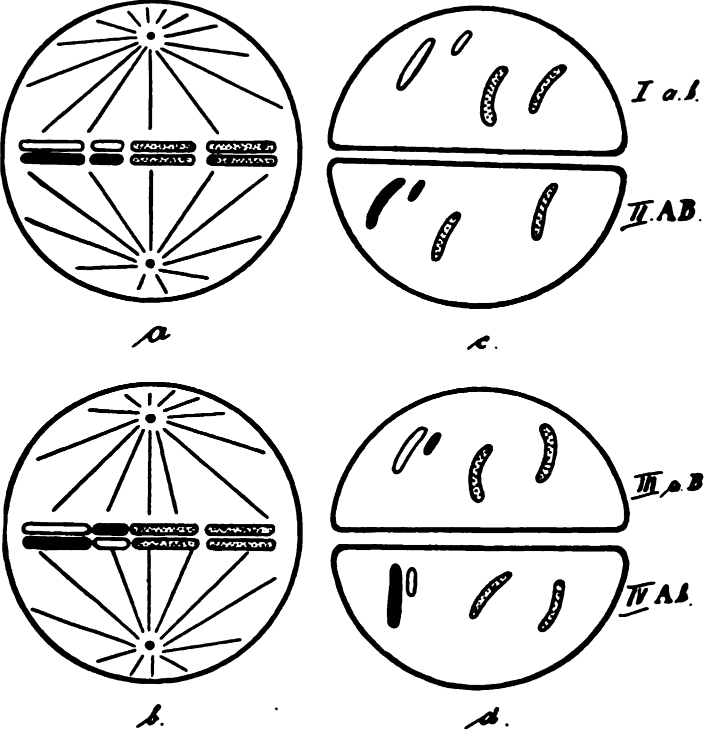


Fig. 5. Die zwei möglichen Arten der Verteilung von zwei verschiedenen Chromosomenpaaren bei der Reifeteilung der Geschlechtszellen eines Dihybriden. Es können vier Arten von Gameten gebildet werden (aus Goldschmidt).

Die Kombinationsmöglichkeiten dieser 4 Gameten bei der Befruchtung zweier solcher Diheterozygoten geht aus Fig. 6 hervor. Es ergibt sich dabei das gleiche Resultat wie bei der mendelistischen Schreibweise (vgl. das Schema bei dihybrider Kreuzung S. 417). Überblickt man die wesentlichen Resultate der Chromosomenforschung, so

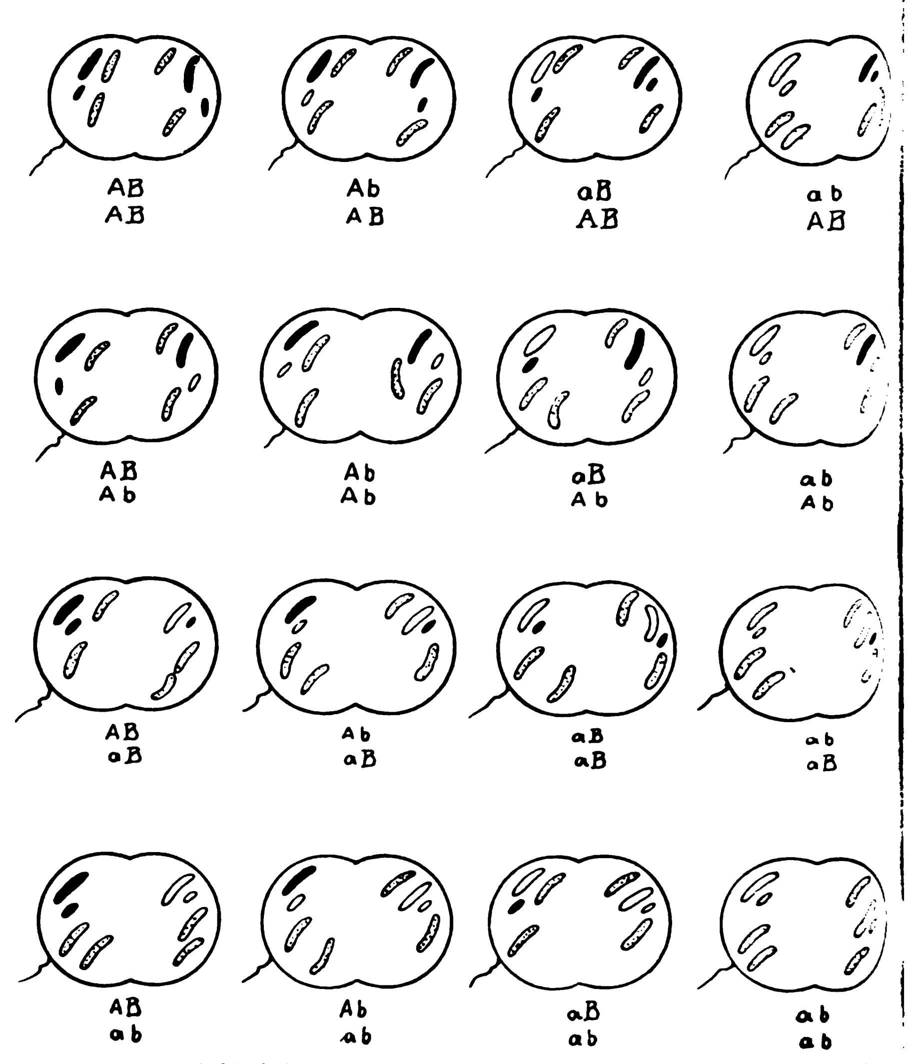


Fig. 6. Die 16 Möglichkeiten, in denen sich die 4 Gametenarten des Dihybriden zur Erzeugung von F_2 kombinieren können. Die Buchstabensymbole ergeben das Kombinationsschema des Dihybridismus (aus Goldschmidt).

ergibt sich eine völlige Übereinstimmung mit den Grundvorstellungen des Mendelismus, insbesondere hinsichtlich der Zusammensetzung des somatischen Keimplasmas aus Anlagenpaaren und der schon von Mendel ohne Kenntnis der Chromosomenbefunde begründeten Anschauung über die Spaltung der Anlagenpaare bei der Bildung der Keimzellen.

Die Chromosomentheorie ist weiterhin dazu geeignet, die Bestimmung des Geschlechtes auf alternierende Vererbung zurückzuführen. Wir erwähnten schon, daß die Zahl der Chromosomen in den Somazellen der verschiedenen Tierarten eine für die betreffende Art charakteristische ist. Bei einigen Arten ist jedoch nachgewiesen, daß die Somazellen les einen Geschlechts ein Chromosom mehr besitzen als die des anderen. Setzen wir den Fall, der nach den bisherigen Untersuchungen für den Menschen Giltigkeit hat, daß nämlich das ♀ ein Chromosom mehr besitzt als das ♂, wie es auch bei den meisten Tierarten (viele Arthropoden, Würmer, Wirbeltiere) gefunden wurde (vgl. besonders Wilson).)as ♀ enthält in all diesen Fällen eine gerade Zahl von Chromosomen, las ♂ eine ungerade, da es ein Chromosom weniger besitzt; während beim ♀ alle Chromosomen paarweise vorhanden sind, besitzt das ♂ ein 'homosom, das ohne Partner ist (in Fig. 7 b mit *h* bezeichnet). Dieses 'hromosom, das sich in vielen Fällen morphologisch deutlich von den nderen, paarweise vorhandenen Chromosomen unterscheidet, wird das X-Chromosom oder auch Heterochromosom gegenüber den bei beiden Geschlechtern paarweise vorhandenen Autochromosomen genannt; beim ♀ ist es als Chromosomenpaar vorhanden. Nennen wir die Zahl der Autochromosomen 2n, so enthalten die Somazellen des ♀ 2n Autochromosomen + 2 Heterochromosomen, die Zellen des ♂ 2n Autochromosomen + 1 Heterochromosom.

Bei der Reduktionsteilung der Urgeschlechtszelle entstehen infolgedessen beim Männchen zwei verschiedene Sorten von Spermien:

Spermien mit der Chromosomenzahl n + 1
und „ „ „ „ n

las Weibchen dagegen bildet nur eine Sorte von Eiern, nämlich alle mit der Chromosomenzahl n + 1.

Dies geht aus dem Schema Fig. 7 hervor, woraus sich auch die Entstehung der zwei verschiedenen Spermatiden bei der Reduktionsteilung der Ursamenzellen ergibt (Fig. 7 *g* und *h*).

Bei Vereinigung der Keimzellen folgt, wenn n die Zahl der Autochromosomen und X das Heterochromosom bedeutet

Spermie n + X und Ei n + X = befruchtete Eizelle 2n + 2X also Weibchen
„ n „ „ n + X = „ „ 2n + 1X „ Männchen.

Das X-Chromosom ist bei vielen Tierarten von den übrigen Chromosomen getrennt sichtbar und war nur dadurch zu entdecken; bei anderen Tierarten ist es vermutlich in irgend einem Autochromosom enthalten. Es ist nur geschlechtsbestimmend; es enthält nicht etwa selbst die Anlagen der primären und sekundären Geschlechtscharaktere, doch wirkt es auf die in heterozygotem Zustand vorhandenen Geschlechtsfaktoren [beim Drosophilatypus (Menschen) also auf die weiblichen] irgendwie aktivierend ein. Mit Berücksichtigung des X-Chromosoms läßt sich die Geschlechtsbestimmung beim Drosophila-Typus meines Erachtens folgendermaßen formulieren.

Nach Mendelistischer Schreibweise war

(MA)(MA)(FG)(FG) = Weibchen, (MA)(MA)(FG)(fg) = Männchen.

Hiebei waren also die ♂ Merkmale nur in dominanten, die ♀ in dominantem und recessivem Zustand vorhanden, die ♂ hinsichtlich der ♀ Geschlechts-Faktoren heterozygot. Weiterhin war FG epistatisch über MA, dagegen 2 MA epistatisch über 1 FG. Man braucht in diesem Falle

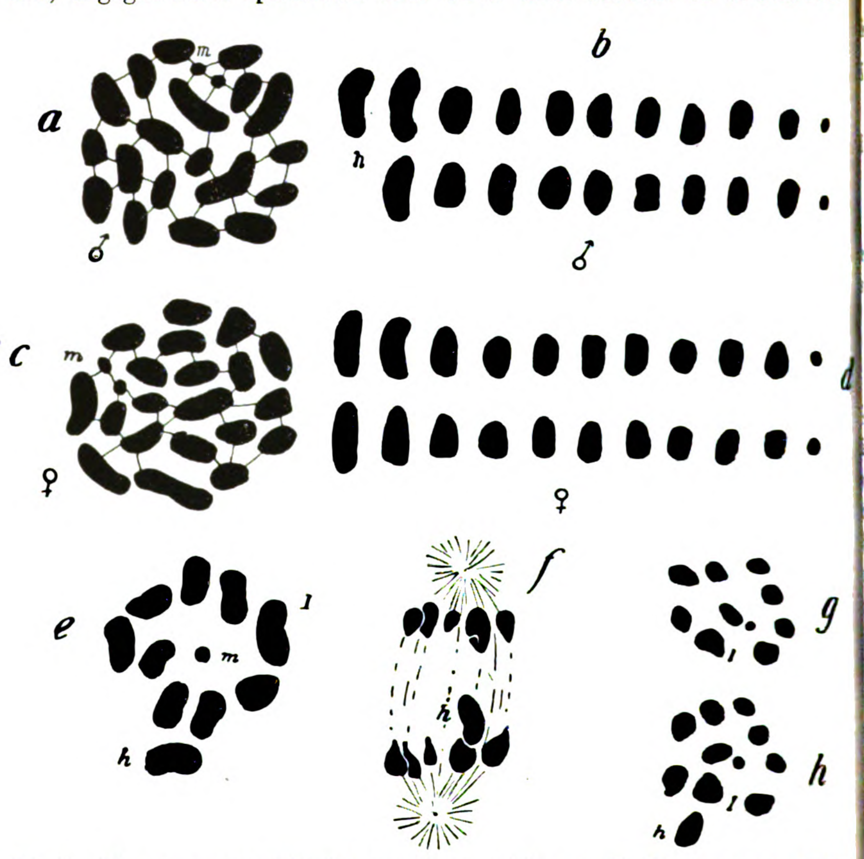


Fig. 7. Chromosomenverhältnisse von Anasa tristis. *a* die Chromosomengarnitur der Ursamenzellen; *b* die gleichen Chromosomen paarweise geordnet; *c* die Garnitur einer Ureizelle; *d* die gleichen paarweise geordnet; *e* Metaphase der 1. Spermatocytenteilung; *f* die 2. Reifeteilung; *g*, *h* die beiden Tochtergruppen einer Teilungsfigur vom Pol gesehen. *h* besitzt allein das unpaare Chromosom *h*. Nach Wilson aus Häcker (bzw. Goldschmidt).

dem X-Chromosom nur die Fähigkeit beizulegen, die recessiven Faktoren fg in die dominanten FG zu verwandeln, also nach der Plateschen Auffassung das Supplement zu dem Grundfaktor fg darzustellen, um durch eine einfache Substitution völlige Übereinstimmung mit den Mendelschen Formeln zu erhalten.

Setzt man nämlich: FG = fg + X
fg = fg ohne X

und substituiert dies in die zuletzt erwähnten Formeln, so folgt

$$\text{Weibchen} = (MA)(MA)(fg + X)(fg + X)$$
$$\text{Männchen} = (MA)(MA)(fg + X)(fg)$$

Daraus folgt für die Keimzellen:

Eier alle $(MA)(fg + X)$
Spermien $(MA)(fg + X)$ und $(MA)(fg)$.

Bei der Vereinigung der Keimzellen:

Ei $(MA)(fg + X)$ + Spermie $(MA)(fg + X) = (MA)(MA)(fg + X)(fg + X)$
also Weibchen

Ei $(MA)(fg + X)$ + Spermie $(MA)(fg) = (MA)(MA)(fg + X)(fg)$
also Männchen.

Die Kenntnisse dieser Vorgänge ist wichtig für das Verständnis der geschlechtsabhängig vererbten Krankheiten. Der Krankheitsfaktor ist hier an das X-Chromosom gebunden.

Zwitter.

Sind bei einem Individuum einer getrennt geschlechtlichen Art die Geschlechtsdrüsen zwitterig gebaut, also bei einem Individuum zugleich die primären Geschlechtsmerkmale der beiden Geschlechter vorhanden, so spricht man, da wirkliche Funktionsfähigkeit der beiden Geschlechtsdrüsen noch nie beachtet worden ist, von Pseudohermaphroditismus. Findet sich das Vorhandensein der beiderlei sekundären Geschlechtsmerkmale bei einem Individuum, so nennt man dies Gynandromorphismus. Die Gynäkomastie (Auftreten weiblicher Brustdrüsen beim Mann) gehört hierher: sie ist nach Hegar beim Menschen zuweilen erblich. Die zwitterige Veranlagung wird im Anschluß an Experimente von Brake und Goldschmidt dadurch erklärt, daß beim zwitterigen Mann die männlichen Geschlechtsfaktoren unvollkommen epistatisch über die weiblichen sind, beim weiblichen Zwitter (die viel seltener vorkommen) natürlich umgekehrt.

Abweichungen von den Mendelschen Vererbungsregeln. Latenz von Erbfaktoren.

Die Grundanschauung des Mendelismus, nämlich die Bildung verschiedenzusammengesetzter Gameten bei Heterozygoten und die für alle Gameten gleichgroße Wahrscheinlichkeit der Befruchtung, fordert die Übereinstimmung der theoretisch berechneten Zahlenverhältnisse mit den experimentell gefundenen. Diese Übereinstimmung ist in vielen Fällen eine derart scharfe (besonders wenn eine genügend große Zahl von Individuen untersucht wird), daß an der Richtigkeit und der Bedeutung des Mendelismus für die auf sexueller Fortpflanzung beruhende Vererbung nicht gezweifelt werden kann. Indessen soll nicht verschwiegen werden, daß bei vielen Kreuzungen auch Zahlenverhältnisse auftreten, die nicht in die Mendelschen Proportionen passen. Doch

sind diese Abweichungen nicht derart, daß sie an den Grundprinzipien des Mendelismus rütteln könnten. Plate nennt verschiedene Möglichkeiten, wodurch sich derart abweichende Zahlenergebnisse erklären lassen. Zunächst kommen als Fehlerquelle der Methodik in Betracht: zu geringes Beobachtungsmaterial (besonders beim Menschen), ungenügende Kenntnisse der genotypischen Zusammensetzung der gekreuzten Rassen, Einreihung gleicher Individuen in eine falsche Rasse infolge somatischer Variabilität u. a. Ferner ist es möglich, daß gewisse Gametenkombinationen entweder aus mangelnder Affinität sich nicht vereinigen oder als Embryonen absterben. Gewisse Gametensorten scheinen sich, nachdem sie zunächst bei der Reduktionsteilung der Urgeschlechtszellen in gleicher Zahl entstanden sind wie die anderen Gameten, rascher zu vermehren als diese und dadurch das Zahlenverhältnis der Bastardsorten zu verändern (Reduplikationstheorie oder Theorie der multiplen Gameten Plate), wodurch die scheinbare gegenseitige Anziehung bzw. Abstoßung gewisser Gametensorten zu erklären ist. Von besonderer Wichtigkeit für die menschliche Vererbung sind die experimentell festgestellten Möglichkeiten der **Latenz von Erbfaktoren**. In manchen Fällen ist beobachtet worden, daß recessiv-homozygote, also RR-Individuen bei Selbstbefruchtung Nachkommen mit dem dominanten Merkmal liefern können. Dies ist mit der mendelschen Theorie der Abspaltung von reinen d. h. ungemischten Gameten (aus DR entsteht nur D und R) unvereinbar. Zur Erklärung muß man annehmen, daß bei der Reduktionsteilung der Faktor R nicht rein von D abgespalten wurde, sondern einen Bruchteil von D enthält (Theorie der „unreinen“ Gameten), der später unter bestimmten Bedingungen wieder das dominante Merkmal erzeugt, oder (was ich mit Plate für wahrscheinlicher halte), daß der Faktor R überhaupt nicht von D abgespalten worden ist und zwar deswegen, weil D in wirkungslosem latenten Zustand sich befand und infolgedessen als gänzlich indifferenter Faktor in die gleiche Gamete gewandert ist. R(D) sei dann das Symbol für eine recessive Gamete, welche ein latentes und zwar dominantes Gen enthält, durch dessen Aktivwerden der heterozygote Zustand erzeugt wird. Verschiedene Kreuzungsversuche, die Erscheinung des Generationswechsels, die im Pflanzenreich beobachteten „beständig umschlagenden Varietäten“ und die bisher mit Unrecht (wie ich jetzt selbst zugeben muß) als Mutationen bezeichneten sehr charakteristischen Variationen bei Bakterien (vgl. Verf.) sprechen für die Möglichkeit, daß aktive Erbeinheiten plötzlich latent (wirkungslos) werden und umgekehrt latente Faktoren plötzlich wieder aktiv werden können. Derart latente, für gewöhnlich dominante Faktoren werden, wie aus den bisherigen Versuchen zu schließen ist, bei der Bildung der Keimzellen nicht vom recessiven Faktor abgespalten, sondern können als „indifferente Gebilde überall hin verteilt werden“ (Plate). Nach Plate gibt es folgende Formen der Latenz:

Vollkommene Latenz einer Eigenschaft kann eintreten infolge ungünstiger äußerer Einflüsse (z. B. schlechte Ernährung), infolge von Verdeckung durch eine andere somatische Eigenschaft (z. B. ein Faktor

für rote Farbe verdeckt einen anderen Faktor für rote Streifung) — ferner durch gegenseitige Beeinflussung von Erbfaktoren (Latenz der recessiven Eigenschaften beim Pisumtypus, Latenz durch Epistase, durch einen epistatischen Hemmungsfaktor, durch Fehlen eines Konditionalfaktors).

Unvollkommene Latenz kann ebenfalls durch äußere Faktoren, aber auch durch die Einflüsse der Erbfaktoren aufeinander (z. B. bei der unvollkommenen Dominanz) veranlaßt sein. Schließlich gibt es sicher noch andere, bisher ganz unbekannte Ursachen für das Latentwerden eines aktiven bzw. für das Aktivwerden eines latenten Merkmals. Zu den Erscheinungen des Valenzwechsels eines Merkmals gehören u. a. auch die „Spontanatavismen", welche ohne vorherige Rassenkreuzung plötzlich infolge eines äußeren oder inneren Reizes auftreten. Als degressiven Spontanatavismus bezeichnet man das Aktivwerden einer bis dahin latenten Anlage, als progressiven Spontanatavismus das Auftreten einer Neubildung, „welche einen früheren phyletischen Zustand nicht genau, aber doch in ähnlicher Weise wiederholt" (Plate). Schließlich gehören hierher auch die Hemmungsbildungen, die in der Persistenz palingenetischer embryonaler Stadien bestehen, z. B. überzählige Brustwarzen, Halsfisteln, Kryptorchismus (Plate).

Vererbungsforschung und allgemeine Pathologie des Menschen.

Auch wenn man die Beobachtungen beim Menschen nur auf Individuen der gleichen Rasse ausdehnt, so fällt es ohne weiteres auf, daß kein Mensch dem anderen gleicht. Konzentrieren wir uns auf einzelne Merkmale, so sehen wir, daß die meisten der einzelnen Merkmale bei den verschiedenen Menschen in allen denkbaren Abstufungen vorkommen, die Individuen bilden in dieser Hinsicht kontinuierliche Reihen. Die Unterschiede sind z. T. durch äußere Einwirkungen und Anpassungen beeinflußt, z. T. sind sie erblich bedingt (somatisch-mutative Fluktuation). Die Individuen bilden in ihrer Gesamtheit ein Gemisch verschiedener Genotypen oder nach Johannsens Terminologie eine Population. In qualitativer Beziehung bilden die einzelnen Merkmale des Menschen eine unübersehbar große Zahl. Da die einzelnen Menschen mit den verschiedensten Genotypen regellos durcheinander kreuzen, so folgt, daß die menschliche Population ein äußerst kompliziertes Gemisch von Polyhybriden ist; kein Mensch ist in allen Eigenschaften homozygot, und infolgedessen stellt jede Fortpflanzung eine Bastardierung dar. Trotzdem das Arbeiten mit reinen Linien, das die Grundlage jeder exakten Vererbungsforschung ist, beim Menschen unmöglich ist, können wir doch überzeugt sein, daß Gesetze, die für das gesamte Tier- und Pflanzenreich gelten, auch vor dem Menschen nicht Halt machen, und daß insbesondere auch beim Menschen die Vererbung nach dem spaltenden Typus vor sich geht. Das haben die Beobachtungen an besonders prägnanten Eigenschaften und Abweichungen bereits ergeben.

Welche Rolle spielt nun die Vererbung unter den Krankheitsursachen? Sowohl der physiologische Zustand des Lebens als auch jede Abweichung von diesem ist bestimmt durch die Wechselwirkung einer inneren Faktorengruppe, die an das einzelne Individuum gebunden ist, und einer äußeren Faktorengruppe, die von der Außenwelt, dem „Milieu" auf das Individuum einwirkt. Es ist ohne weiteres klar, daß die Vorgänge der Vererbung, soweit sie für die Krankheitsentstehung verantwortlich gemacht werden können, zur inneren Faktorengruppe gehören. Damit kommen wir zu dem Begriff der inneren Krankheitsursachen. Da um den Begriff der „Ursache" einer Krankheit schon seit Jahren ein lebhafter Streit geführt wird, obwohl es sich hierbei zunächst um ganz einfache, selbstverständliche Dinge zu handeln scheint, und da ein klarer Standpunkt gegenüber dem Ursachenbegriff für die Beurteilung der Vererbungsvorgänge unentbehrlich ist, muß ich zu dieser Frage kurz Stellung nehmen. Verworn und v. Hansemann wollen den Begriff der Ursache völlig eliminiert wissen und führen jedes Geschehen auf das Vorhandensein bestimmter „Bedingungen" zurück: der Begriff der Ursache ist nach Verworn ein mystischer, indem der Ursache eine Wirkung als eine geheimnisvolle Fähigkeit zugeschrieben wird. Meines Erachtens müßten wir dann auch in der höheren Mathemathik den Begriff der Funktion als mystisch beseitigen, da er auch mit der Vorstellung einer Wirkung verbunden ist. Dabei betrachtet Verworn sämtliche Bedingungen für das Zustandekommen des Vorgangs als gleichwertig, während v. Hansemann Haupt- oder notwendige Bedingungen und Ersatzbedingungen unterscheidet. Im Gegensatz dazu tritt Martius energisch für den Ursachenbegriff ein, wendet ihn aber (in Anknüpfung an Hueppe) auf die Erkrankungsvorgänge in einer Weise an, die wohl wenig Anhänger finden dürfte; denn er sieht als Ursache der Erkrankungen den Menschen an auf Grund seiner art- oder individualspezifischen Reaktionsfähigkeit auf äußere oder innere Reize. Diese Auffassung ist an sich zwar nicht unlogisch, beruht aber auf einer willkürlichen Abänderung der allgemein gebräuchlichen Auslegung des Wortes „Ursache"; denn Martius faßt als Ursache (er zitiert Hueppes Schreibweise „Ur-sache" = causa princeps, eines Vorganges das materielle Substrat des Vorgangs mit der ihm innewohnenden potentiellen Energie auf; dieses Substrat wird jedoch nach dem allgemeinen Gebrauch besser als die materielle Voraussetzung des Vorgangs (der „Boden" für die Entstehung einer Krankheit) bezeichnet, während man den auslösenden Faktor als Ursache des Vorgangs ansieht. In diesem Sinne äußern sich auch die meisten Autoren über die Entstehung von Krankheiten; wenn sie auch z. T. das vielumstrittene Wort „Ursache" vermeiden und auch sonst eine verschiedene Terminologie gebrauchen.

Marchand steht klar auf dem Boden des Kausalismus; er sagt „zu einer Krankheitsursache wird jede Einwirkung auf den lebenden Organismus oder seine einzelnen Teile, die an und für sich, oder in Verbindung mit anderen, pathologische Vorgänge zur Folge hat

Die Ursachen können einige oder wenige Zellen betreffen, andere können auf den ganzen Organismus einwirken. Als „Krankheit" pflegt man eine Vielheit pathologischer Vorgänge zu bezeichnen, die an demselben Individuum gleichzeitig ablaufen und dementsprechend auch verschiedene Einzelursachen haben können. Gleiche oder ähnliche Vorgänge können durch sehr verschiedene Ursachen hervorgerufen werden. Andererseits kann eine und dieselbe Krankheitsursache eine große Zahl verschiedener pathologischer Vorgänge im Körper zur Folge haben, von denen nur ein gewisser Teil der direkten Einwirkung der Ursache zuzuschreiben ist, während andere abhängig von sekundären Einwirkungen, also nur indirekte Folgen der ersten Ursache sind. Das Einheitliche in dieser oft sehr großen Vielheit der Erscheinungen ist die zugrunde liegende Haupt- oder wesentliche Ursache (causa essentialis). Fast niemals wirkt aber eine solche allein, sondern unterstützt durch Nebenursachen, die eine verschiedene Bedeutung haben können (Konkurrenz der Krankheitsursachen). Die Feststellung der Hauptursache ist das Entscheidende für die Beurteilung der Natur der Krankheit. „Alle Krankheitsursachen zerfallen ihrer Natur nach in äußere und innere Ursachen; äußere, die als etwas dem Organismus Fremdes, Äußerliches auf ihn einwirken; innere, die in der Organisation selbst begründet sind." Diese Auffassung entspricht — zum mindesten dem Sinne nach — vollkommen unseren jetzigen Kenntnissen über das komplizierte Zustandekommen der Erkrankungen und sie entspricht den Tatsachen. Pfaundler vermeidet das Wort „Krankheitsursache"; er spricht vom „krankmachenden Moment" einerseits und vom „sogenannten konstitutionellen Moment" andererseits.

Einen zwischen Kausalismus nnd Konditionalismus vermittelnden Standpunkt nehmen Julius Bauer und Löhlein ein. Nach J. Bauer zerfallen die ätiologischen Faktoren in unerläßliche, obligate und in entbehrliche, substituierbare. Ist ein ätiologischer Faktor für sich allein absolut wirksam, so daß alle anderen Faktoren ihm gegenüber verschwinden, wie z. B. bei einer Verbrennung, Zyankalivergiftung, so kann dieser Faktor als Ursache der Erkrankung bezeichnet werden. Andernfalls, d. h. wenn die Hauptursache der Erkrankung unklar ist, kann man nur von Bedingungen sprechen.

Ähnlich äußert sich Löhlein; er will neben der kausalen Methode auch die konditionale in der Naturwissenschaft gelten lassen und glaubt, daß innerhalb des weiteren Begriffs der „Bedingungen" der engere der „Ursache" scharf abgrenzbar ist. Meines Erachtens kann man ruhig den Standpunkt Marchands vertreten; will man vorsichtiger sein, so kann man ihn durch die Auffassung J. Bauers ergänzen.

Als innere Krankheitsursache kommt die Vererbung nur als ein vermittelnder Faktor in Betracht, nicht etwa insofern, als Störungen im Ablauf der eigentlichen Vererbungsvorgänge bei der späteren Entwicklung des Individuums Krankheitserscheinungen zur Folge haben könnten; pathologische Prozesse innerhalb des Geschehens der Vererbung an sich sind noch gar nicht bekannt. Die Vererbung überträgt

nur Krankheitsanlagen, die bereits im Keimplasma der Eltern enthalten sind. Dabei dürfen wir den Begriff der Vererbung nur im biologisch strengen Sinne gelten lassen, also nur für solche Eigenschaften, die im Gefüge des Keimplasmas als Anlagen fixiert sind. „Alle anderen Übertragungen von Dingen, die nicht Eigenschaften des Keimes sind, z. B. Infektionserreger, sind nicht als Vererbung zu bezeichnen" (Marchand

Weiterhin ist es klar, daß nicht die Krankheit selbst, also das manifeste Krankheitsbild, vererbt wird, sondern nur die Krankheitsanlage, denn die Krankheit entwickelt sich erst mehr oder weniger spät gleichzeitig mit einem bestimmten Stadium der Entwicklung des Individuums, ebenso wie auch keine normale Eigenschaft als solche sondern nur in ihrer Anlage im Keimplasma übertragen wird. Die krankhafte Anlage des Keimplasmas wird unter gewissen Bedingungen die zum großen Teil durch die Vererbungsgesetze bestimmt sind, in den folgenden Generationen als Krankheit manifest. Wie die krankhafte Anlage entstanden ist, können wir nur vermuten: es muß sich hier um einen im Keimplasma selbst lokalisierten Vorgang handeln ob aber eine primäre Keimesvariation (Idiomutation Plates) oder eine durch Vermittlung des Somas verursachte Änderung des Keimplasmas (somatische Induktion) angenommen werden muß, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Wirkt irgendeine Schädigung, z. B. ein Gift gleichzeitig auf das Soma und das Keimplasma, so kann wohl eine primäre Keimschädigung, die zu irgend einer Erkrankung der nächsten Generation führt, erfolgen. Daß aber eine derartige Keimschädigung in der folgenden Generation zur gleichen Erkrankung führt wie sie durch Einwirkung des Giftes am Soma der Elterngeneration entstanden war, also auf dem Wege der Parallelinduktion, ist bisher völlig unbekannt, ja sogar die Entstehung irgend einer anderen bestimmten erblichen Krankheit durch primäre Giftschädigung eines bestimmten einzelnen Erbfaktors ist nicht erwiesen. Es handelt sich vermutlich um Schädigung des Zytoplasmas der Keimzellen, die in der folgenden Generation zu Störungen mehr „allgemeiner" (eigentlich ein unexakter Ausdruck vgl. Seite 436) Art, wie des gesamten Wachstums und Ernährungszustandes führt, während sich die späteren Generationen wieder normal entwickeln können. Dies ist jedoch nur „Nachwirkung", aber keine echte Vererbung. Handelt es sich beispielsweise um eine bekannte chronische Gifteinwirkung wie den Alkoholismus, der ebenso wie auf das Soma auch auf die Keimzellen schädigend einwirkt, so zeigen sich bei den Kindern der Alkoholiker neben uncharakteristischen nicht zu den typisch-erblichen gehörenden körperlichen Schwächezuständen allerdings auch Anomalien echt erblicher Natur und zwar vorwiegend auf psychischem Gebiet. Diese sind aber nicht erst durch toxische Schädigung bestimmter Erbfaktoren des elterlichen Keimplasmas entstanden, sondern waren schon vor der Gifteinwirkung im Keimplasma der Eltern vorhanden. Erst auf dieser psychisch-abnormen Grundlage hat sich der Alkoholismus entwickelt. Man hat also bis jetzt keinen Grund, eine Veränderung bestimmter Erbfaktoren durch

primäre Keimschädigung anzunehmen. So bleibt bis auf weiteres eine primäre, aus unbekannten Ursachen erfolgende Keimes-Variation die wahrscheinlichste Erklärung für das erstmalige Auftreten einer pathologischen Anlage im Keimplasma. Polygen verursachte Krankheiten entstehen durch Amphimutation, cf. später.

Derartige Krankheitsanlagen sind gerade bei den Kulturvölkern in großer Anzahl vorhanden, in bedeutend größerer Zahl als bei den Naturvölkern und den nicht domestizierten Arten des Tierreiches. Wir brauchen diese Durchseuchung der Kulturnationen mit pathologischen Anlagen nicht auf eine innere Tendenz zur Entartung zurückzuführen — die außerordentlich schwere Beeinflußbarkeit des Keimplasmas durch äußere Schäden und die Unmöglichkeit einer Vererbung erworbener Eigenschaften beim artfesten Menschen ist der beste Schutz gegen die Entstehung von krankhaften Anlagen — wohl aber mildert die mit dem Kulturfortschritt verbundene Besserung der sozialen und hygienischen Verhältnisse sowie der Fortschritt der ärztlichen Wissenschaft die natürliche Selektion, die durch den Kampf ums Dasein bedingt ist, und hält so das Zugrundegehen der schwächer veranlagten Individuen hintan, wie Schallmayer hervorhebt. So kommt es, daß die pathologischen Anlagen des Keimplasmas eine außerordentliche Bedeutuug hinsichtlich der Entstehung von Krankheiten bei den Kulturvölkern erlangt haben.

Dieses endogene Moment der Krankwerdung wurde bis vor kurzem auffallend vernachlässigt und zwar besonders unter dem Eindruck der bakteriologischen Fortschritte in den letzten Jahrzehnten. Die Erforschung der Krankheitsursachen beschäftigte sich fast ausschließlich mit den exogenen ätiologischen Faktoren und der Begriff der an die individuelle Organisation des Menschen gebundenen Krankheitsbereitschaft wurde für inexakt erachtet. Obwohl schon Hippokrates sich mit dem Begriff der „Konstitution“ beschäftigt hatte und die Frage nach der „Konstitution“ die Ärzte stets lebhaft interessierte, hat sich die innere Medizin erst in den letzten Jahren der genaueren Erforschung des Konstitutionsbegriffes zugewendet. Das Verdienst, dem Begriff der inneren Krankheitsursachen Geltung verschafft zu haben, gebührt vor allem Ottomar Rosenbach, Hueppe, Gottstein, v. Hansemann und Martius (vgl. hierüber die historische Darstellung bei Martius). Von den Zweigen der modernen Medizin hat sich zuerst die Pädiatrie mit den endogenen Ursachen der Krankheitsentstehung beschäftigt. Den leitenden Gesichtspunkt faßt Pfaundler mit den Worten zusammen: „bei jeder Krankwerdung sind zwei Momente wesentlich im Spiel, das pathogene oder krankmachende Moment einerseits und das sogenannte konstitutionelle Moment andererseits. Das Wertverhältnis von exogenem und konstitutionellem Moment ist ein ungleichmäßiges; es gibt Fälle, in denen der krankmachende äußere Schaden ein so übermächtiger und starker ist, daß die Bedeutung der Veranlagung oder Konstitution dagegen ganz in den Hintergrund tritt; das andere Extrem stellen Fälle dar, in denen das krankmachende Agens sehr geringfügig

erscheint, so daß man vielfach den Eindruck gewinnt, als würden auf gewisse Individuen die natürlichen Lebensbedingungen und Funktionen in gewisser Summation schädigend wirken."

Martius, Gottstein und Strümpell haben versucht, die Abhängigkeit der Krankheitsentstehung von äußeren und inneren Ursachen in einer algebraischen Gleichung auszudrücken; dies erweckt aber, wie Lubarsch richtig betont, den Eindruck einer mathematischen Genauigkeit, wo von wirklicher Genauigkeit nicht die Rede sein kann. Denn keine einzige Größe dieser Gleichung läßt sich genau bestimmen. Die Gleichung kann also höchstens ausdrücken, ob die einzelnen Größen direkt oder indirekt proportional zueinander sind.

Wenn nun die endogenen Ursachen der Krankheiten auch durchaus nicht stets mit der Vererbung zu tun haben, so läßt sich doch ein Einblick in das Wesen des „konstitutionellen Momentes" nur durch die Vererbungslehre gewinnen. Eine hochgradige Erschwerung des Fortschrittes auf diesem Gebiete ist die mangelnde Einheitlichkeit der Begriffe und Nomenklatur. Gleiche Begriffe werden von den verschiedenen Autoren mit anderen Namen und umgekehrt verschiedene Begriffe mit dem gleichen Namen bezeichnet. Es handelt sich hier um die Begriffe Konstitution (und konstitutionell), Disposition, Diathese. Bevor ich versuche, vom Standpunkt der Vererbungslehre eine Auffassung zu begründen, möchte ich eine kurze Übersicht über die bisherigen Anschauungen geben. Man kann dabei im wesentlichen drei Gruppen von Auffassungen unterscheiden:

1. Die Konstitution ist eine dem Körper als Ganzem zukommende „allgemeine" Eigenschaft. Konstitutionell sind demnach solche Veränderungen und Erkrankungen, die den ganzen Körper betreffen im Gegensatz zu den lokalisierten Organveränderungen. So wird auch die normale Konstitution mit der physiologischen Widerstandskraft des gesamten Körpers gegen alle möglichen Schädlichkeiten identifiziert. Diese Auffassung ist jedoch auf Grund der Vererbungsforschung und der Cellularpathologie, die beide auf Grund gesicherter Ergebnisse derartige „allgemeine Veränderungen" nicht anerkennen und das „lokalisierende Prinzip" vertreten, nicht haltbar. Auch wenn eine krankhafte Störung ersichtlich in den Zellen nicht nur eines Organs, sondern weiter Gebiete des Körpers ausgeprägt ist, so beruht dies nicht auf einer „allgemeinen" Veränderung des Zellprotoplasmas, sondern, soweit bisher erforscht, auf einer Veränderung bestimmter Partialfunktionen der betreffenden Zellart, vom Standpunkt der Vererbungsforschung auf einer Anomalie bestimmter Erbfaktoren. Es handelt sich um eine im Gefüge des Zellprotoplasmas ganz scharf lokalisierte Störung, die sich je nach der Verbreitung der betreffenden Zellart auf mehr oder weniger große Gebiete des Körpers erstreckt. Dabei können die übrigen Funktionen der Zellen völlig intakt sein. So beruht z. B. die Hämophilie im wesentlichen auf einem bestimmten, pathologisch veränderten Erbfaktor, der eine verminderte Bildung von Thrombokinase in den Blutzellen, vielleicht sogar in allen Zellen des Organismus verursacht. Diese

Veränderung ist dann natürlich im ganzen Körper verbreitet. Der Begriff „verbreitet" ist also hinsichtlich einer Veränderung des Zellprotoplasmas nicht mit „allgemein" zu identifizieren. Mit dem Begriff „allgemein" ist überhaupt in der Forschung nichts anzufangen. Es ist das Verdienst von F. Martius, hierauf in der Konstitutionslehre eindringlich hingewiesen zu haben.

Bei den folgenden Gruppen kann ich nur die wichtigsten Beispiele der neueren Literatur anführen.

2. Unter Konstitution wird die Beschaffenheit des Körpers verstanden, soweit sie im wesentlichen durch die Vererbung bestimmt ist. Die Grenze gegen die erworbenen Eigenschaften und Veränderungen wird jedoch hinsichtlich des Zeitpunktes der Entwicklung: Keimzellen, befruchtetes Ei, intra- und extrauterine Ontogenese verschieden gezogen. In diesem Sinne äußern sich:

Plate teilt alle pathologischen Zustände in die exogen erworbenen und in die „endogenen, welche auf der abnormen Beschaffenheit des Keimplasmas beruhen." — „Ich fasse die Disposition zu einer Erkrankung auf als Abhängigkeit von einem, eventuell auch mehreren Erbfaktoren. Durch die Anwesenheit eines solchen Faktors wird die Konstitution entweder so verändert, daß exogene Leiden den geeigneten Nährboden finden, oder bei erblichen Leiden ist eine solche Erbeinheit die Vorbedingung dafür, daß der Erbfaktor der Krankheit aktiv werden kann." Also: Konstitution = Gesamtheit der Erbfaktoren, Disposition = ein oder mehrere bestimmte in abnormem Sinne veränderte Erbfaktoren. Doch erkennt Plate auch erworbene Dispositionen an („wenn durch ungünstige somatische (Alkohol) oder psychische Einflüsse die Widerstandsfähigkeit des Körpers gebrochen ist, und zwar gilt dies sowohl für exogene wie endogene Leiden").

Goldschmidts Auffassung dürfte ebenso lauten, auch wenn er in seiner ;„Einführung in die Vererbungswissenschaft" den Krankheitsbegriff nicht ausdrücklich erwähnt; aber er teilt die normalen wie die pathologischen Eigenschaften des Menschen in erbliche und nicht erbliche (Modifikationen) ein. Daraus ergibt sich von selbst, daß er die Konstitution als das endogene Moment der Krankheitsentstehung mit der Erbanlage identifizieren müßte.

Julius Bauer versteht unter Konstitution „die durch das Keimplasma übertragenen, also schon im Moment der Befruchtung bestimmten Eigenschaften", unter Kondition (in Anknüpfung an Tandler) „die mannigfachen intra- und extrauterinen Akquisitionen, Beeinflussungen und Anpassungen des Organismus." Die primäre Keimschädigung der einen oder beider Keimzellen rechnet er zu den konstitutionellen Veränderungen. Die Konstitution beruht also nicht nur auf allen ererbten Eigenschaften, sondern auch auf den erworbenen Schädigungen der Keimzellen. Vom Augenblick des Zusammentritts der beiden Keimzellen an beginnen nach Bauer die konditionellen Veränderungen.

Nach Tandler (zit. bei Brugsch) umfaßt die Konstitution „die individuell varianten, nach Abzug der Art- und Rassequalitäten übrig

bleibenden morphologischen und funktionellen Eigenschaften des Individuums." Warum die Art- und Rassequalitäten von der Konstitution ausgeschlossen sein sollen, ist allerdings nicht einzusehen. Sie gehören höchstens nicht zur individuellen Konstitution des einzelnen Organismus im Gegensatz zur Konstitution der übrigen Artgenossen. „Die Konstitution in diesem Sinne verstanden, ist deshalb eine am Individuum selbst unabänderliche und direkten auf das Soma desselben einwirkenden Reizen nicht mehr zugänglich, sie ist das somatische Fatum des Individuums." „Was an einem Individuum durch Milieueinflüsse geändert werden kann, ist niemals seine Konstitution, sondern seine Kondition." „Disposition ist die Art der Reaktionsfähigkeit auf eine bestimmte Beanspruchung, begründet in der Konstitution." Letzteres entspricht der Auffassung Plates von der Krankheits-Disposition als eines oder mehrerer einzelner abnormer Erbfaktoren aus dem Gefüge der Konstitution.

Löhlein nennt die Summe der vererbten Anlagen die Konstitution. Disposition ist nach ihm ein weiterer Begriff als die Konstitution; denn es gibt ererbte (= konstitutionelle) und erworbene Dispositionen. Disposition deckt sich also bei ihm mit dem allgemeinen Begriff der Krankheitsbereitschaft.

C. Hart versteht unter Konstitution die vererbte Anlage des Menschen, unter Disposition die während des ganzen Lebens ständig wechselnde und zunehmende Veränderung und Umstimmung.

Schallmayer sagt: „Die Konstitution ist auf Grund der individuellen Erbanlagen gegeben"; er identifiziert die Konstitution mit Genotypus (also dem Komplex der Erbanlagen).

Friedrich Müller sagt: „Die Konstitution ist das gesamte Erbgut des Menschen."

3. Unter Konstitution wird die Beschaffenheit des Individuums verstanden, soweit sie als endogenes Moment der Erkrankung in Betracht kommt. Dies wird oftmals nur dadurch ausgedrückt, daß die endogenen Krankheitsfaktoren zwar meist vererbt sind, aber auch in jedem Stadium der Entwicklung und des späteren Lebens erworben sein können.

So faßt Martius in Anknüpfung an Hueppe den Konstitutionsbegriff energetisch auf als die potentielle Energie des Organismus, auf Reize zu reagieren. Nach den Ausführungen von Martius muß man also folgern (eine knappe präzise Definition des Konstitutionbegriffes gibt Martius nicht), daß die Konstitution des Individuums zu identifizieren ist mit der individuellen, physiologischen und pathologischen Reaktionsfähigkeit auf äußere Einflüsse. Die Gesamtkonstitution ist kein allgemeiner Begriff, sondern die Summe der Partialkonstitutionen. Die Konstitutionsanomalien können vererbt und erworben sein. Auf den gleichen Standpunkt stellt sich O. Müller.

A. Schmidt versteht unter Konstitution die Summe der endogenen Faktoren einer Krankheit.

Auch Nägeli identifiziert das konstitutionelle nicht mit dem Ver-

rbbaren (die Chlorose beruht auf einer „oft vererbbaren“ Konstitutions-nomalie der Ovarien).

Lubarsch definiert die Konstitution als die individuelle Reaktions-rt des Organismus und im Gegensatz dazu die Disposition als die Eigenschaft des Körpers, auf Grund deren äußere Reize überhaupt virken, d. h. eventuell eine Krankheit auslösen können. Die Art lieser Reaktion ist dann von der „Konstitution“ abhängig. Dieser egensatz zwischen Konstitution und Disposition läßt sich aber meines rachtens kaum aufrecht erhalten, denn das nach Lubarsch für die Disposition Charakteristische ist auch im Konstitutionsbegriff enthalten. n den Fällen, wo anscheinend neben einer Konstitutionsanomalie auch ine besondere Disposition angenommen werden muß, wie nach Lubarsch . B. bei der Skrofulose (Tuberkulose eines an exsudativer Diathese eidenden Individuums), handelt es sich m. E. um das gleichzeitige Vorommen zweier zwar voneinander unabhängiger, aber trotzdem nicht em ganzen Wesen nach verschiedener Krankheitsbereitschaften. Die Konstitutionsanomalien können nach Lubarsch vererbt und erworen sein.

Krehl vertritt die Anschauung, daß die Konstitutionsanomalien ererbt, angeboren und erworben sein können. Alle Veränderungen, lie den Körper allgemein, d. h. ohne nachweisbare Lokalisation bereffen, sind konstitutionell, doch ist „das Allgemeine durchaus nicht m Begriff der Diathese und der Konstitution eingeschlossen“. So kann . B. die Veränderuug eines einzigen, aber verbreitet wirkenden Hornons den Eindruck einer allgemeinen Störung machen (vom Standunkt der Vererbungslehre wäre dies ein pleiotroper Faktor). Neuerlings definiert Krehl seinen Standpunkt ausführlicher: „ich nenne ier vorläufig die Gesamtheit dessen, was der Körper neuen Bedingungen larbietet, nach der Sitte der alten Ärzte Konstitution.“ „Der Durchschnitt aller funktionellen Prozesse ist das Wesentliche der Kontitution.“

His definiert die Diathesen als einen Spezialfall der Konstitutionsanomalien. Die Diathesen stellen einen „individuellen, angeborenen oftmals vererbten“ Zustand dar.

Pfaundler sagt: „das konstitutionelle Moment = Krankheitsbereitschaft = Diathese = Disposition entspricht dem an das Individuum gebundenen endogenen Faktor der Erkrankung. Es kann vererbt, durch primäre Keimschädigung sowie intra- und extrauterin erworben sein.“

Brugsch faßt den Konstitutionsbegriff rein vom mechanisch-dynamischen Standpunkt; er definiert die Konstitution als die inneren Bedingungen des vitalen Systems, als die qualitative und quantitative Reaktionsfähigkeit des Individuums. Konstitutionsanomalien sind vom Arttypus abweichende Veränderungen dieser Reaktionsfähigkeit, sie können vererbt und erworben sein, letzteres jedoch nur insoweit, als sie durch Keimschädigung oder in der Entwicklungsperiode des Individuums erworben sind. Später erworbene Veränderungen der Reaktionsfähigkeit, wie sie bei jedem Individuum durch exogene Einflüsse

auf Grund der artspezifischen Reaktionsfähigkeit auftreten können, nennt Brugsch Konstitutions-Variation. Die Diathesen gehören zu den Konstitutionsanomalien; den Begriff der Disposition läßt Brugsch nur für die gesteigerte Krankheitsbereitschaft gegenüber Infektionserregern gelten.

Freund und van den Velden definieren als die „individuelle Konstitution (worunter hier die von der Norm abweichende Konstitution verstanden ist) die meist angeborene, manchmal erworbene konstante Beschaffenheit des Körpers in seinen festen und flüssigen Bestandteilen, die ihn zu Erkrankungen in besonderem Grade geeignet macht". Die Ursache der Konstitutionsschwäche besteht in „kongenitalen oder erworbenen" (nicht unter allen Umständen ein Gegensatz!) Anomalien bestimmter Organe.

Nach Marchand sind die inneren, dem Organismus eigentümlichen Krankheitsursachen im wesentlichen gleichbedeutend mit den auch als Krankheitsanlagen oder Dispositionen bezeichneten Eigenschaften, die die causa essentialis (d. i. Hauptursache der Krankheiten) darstellen. Sie lassen sich zum größten Teil auf die erste Anlage des Organismus zurückführen, sind also angeboren und in den meisten Fällen vererbt. „Es sind somit inhärente Eigenschaften des individuellen Organismus, die von einer der beiden Komponenten, dem männlichen oder dem weiblichen Keime, oder auch von beiden herrühren können. Die Lehre von den inneren Krankheitsursachen hängt also aufs innigste zusammen mit der Lehre von der Erblichkeit, der Vererbung der Krankheitsanlagen". „Die Möglichkeit ist indes keineswegs ausgeschlossen, daß innere Krankheitsursachen oder Anlagen von dem sich entwickelnden Keime oder auch im späteren Leben erworben, also nicht ausschließlich ererbt werden." „Eine Krankheitsanlage im eigentlichen Sinne ist nach unserer Definition eine innere causa essentialis, die ohne notwendiges Hinzutreten einer anderen Ursache die krankhaften Veränderungen zur Folge hat." „In allen diesen Fällen ist die angeborene Anlage eine ihrem Wesen nach uns unverständliche Eigentümlichkeit der Organisation oder der „Konstitution", die eine gewisse Minderwertigkeit in dieser oder jener Sphäre bedingt und selbst schon den Keim der Krankheit darstellt." Marchand rechnet also nicht alle inneren Krankheitsursachen, sondern nur die angeborenen d. h. ererbten oder intrauterin erworbenen Anlagen zur Konstitution; der Begriff der Konstitutionsanomalie entspricht so fast völlig der Auffassung von Brugsch.

Überblicken wir die unter Gruppe 2 und 3 citierten Auffassungen, so lassen sich beide exakt begründen; unter Gruppe 2 ist der Konstitutionsbegriff rein vom Vererbungsstandpunkt abgeleitet, unter Gruppe 3 vom Standpunkt der dynamischen Analyse der Krankheiten, wobei alle endogenen Faktoren der Konstitution zugerechnet werden. Durch diesen verschiedenen Standpunkt ist die Verworrenheit des jetzigen Konstitutionsbegriffes zu erklären. Könnte man die beiden leitenden Gesichtspunkte vereinigen, also innere Krankheitsfaktoren = erbliche Krankheitsfaktoren setzen, dann könnte der Konstitutionsbegriff gar nicht anders als ein-

heitlich definiert werden; das ist aber leider nicht möglich, denn nicht alle endogenen Krankheitsfaktoren beruhen auf Vererbung. Man muß infolgedessen entscheiden, welcher Gesichtspunkt für die Aufstellung des Konstitutionsbegriffes der praktischere ist.

Die Ableitung des Konstitutionsbegriffes auf Grund der Einteilung der Krankheitsursachen in innere und äußere hat mehrere Nachteile:

1. Sie ist in vielen Fällen unscharf, denn die inneren und äußeren Faktoren einer Erkrankung lassen sich, wie auch Marchand betont, nicht immer sicher gegeneinander abgrenzen. Z. B. die Erschwerung des Kreislaufs durch ein großes pleuritisches Exsudat ist doch nicht eigentlich ein von der Konstitution des Organismus abhängiger = innerer Faktor. Man kann sie aber auch nicht als äußere Krankheitsursache bezeichnen.

2. Der Begriff der erworbenen Konstitutionsanomalien wird sich schwer einbürgern, insbesondere die Bezeichnung jeder vorübergehenden Änderung der Reaktionsart als einer „Konstitutionsänderung" (auch, wenn man dies mit Brugsch als Konstitutionsvariation bezeichnet). Trotz aller Wandlungen, die der Konstitutionsbegriff bisher im Laufe der Zeiten durchgemacht hat, war doch fast stets auf Grund immer wiederkehrender, richtiger Beobachtungen die Vorstellung von einer dauernden, angeborenen bzw. ererbten Eigenschaft mit dem Konstitutionsbegriff verbunden worden (vgl. bes. Löhlein), wenn auch diese Vorstellung noch nicht durch die Resultate der exakten Vererbungsforschung gestützt werden konnte.

3. Außerdem wird der Konstitutionsbegriff, wenn man alle endogenen Krankheitsfaktoren, also alle ererbten, angeborenen, intra- und extrauterin erworbenen Zustände des Organismus in ihm unterbringt, ein derartig weiter und verschwommener, daß man überhaupt alles als konstitutionell rechnen muß, was eine Eigenschaft des Individuums ist. Dagegen hat die Feststellung des Konstitutionsbegriffes auf Grund der Einteilung der Krankheitsursachen in erbliche und nichterbliche mehrere Vorteile:

1. Sie ist völlig exakt, da beim Menschen Vererbung erworbener Eigenschaften nicht in Frage kommt, also die scharfe Abgrenzung erblich-nichterblich tatsächlich existiert. Es ist zwar beim Menschen in praxi oft schwer zu unterscheiden, ob eine Eigenschaft erblich oder erworben ist, besonders bei den angeborenen Anomalien. (Darauf weist auch F. v. Müller als einen Nachteil der sonst so verlockenden Tandlerschen Auffassung hin). Diese Schwierigkeit kann aber kein wirklicher Gegengrund gegen diese Auffassung sein; denn lediglich nach dem ausgebildeten Merkmal ist die Entscheidung: ob erblich-konstitutionell oder nichterblich-somatisch, nicht einmal im Tierexperiment möglich. Diese Entscheidung ist nur durch Vererbungsversuche zu treffen. Wenn wir also auch in praxi beim Menschen irgend eine abnorme Eigenschaft nicht mit Sicherheit als erblich bezw. erworben hinstellen können, so müssen wir doch überzeugt sein, daß dieser Unterschied tatsächlich besteht.

2. Die Einbeziehung lediglich der erblichen Eigenschaften in den

Konstitutionsbegriff trifft den von je dem Konstitutionsbegriff anhaftenden und richtigen Kernpunkt, so daß durch die Berücksichtigung der modernen Vererbungsforschung nicht ein völliger Umsturz tief eingewurzelter Begriffe, sondern nur eine Ergänzung der bisherigen Begriffe nötig wird.

3. Konstitution bedeutet wörtlich Zusammenstellung bezw. Zusammensetzung. Die Vorstellung einer Gruppierung von Eigenschaften zu einem Organismus ist in der Vererbungslehre exakt begründet; die Vereinigung zweier Sexualzellen wird als Kombination und, falls durch Vereinigung zweier verschiedener Sexualzellen eine neue Mischung von Erbfaktoren entsteht, als Neukombination bezeichnet. Man kann demnach sehr gut die etymologische Bedeutung des Wortes „Konstitution" = „Zusammensetzung" mit der in der Vererbungsforschung begründeten Vorstellung der Kombination von Erbfaktoren vereinigen.

Auf Grund dieser Überlegungen möchte ich also den Konstitutionsbegriff rein vom Standpunkt der Vererbungsforschung begründen. Die Konstitution eines Organismus ist demnach die Gesamtheit seiner somatischen Eigenschaften, soweit sie durch das Keimplasma bestimmt, also vererbt sind. Daraus geht hervor, daß die Konstitution kein allgemeiner Begriff ist, sondern sich aus den einzelnen, durch die Selbständigkeit der Erbfaktoren bestimmten Eigenschaften zusammensetzt. Gesamtkonstitution ist also = Summe der Partialkonstitutionen (Martius). Die Konstitution des Organismus zeigt sich in praxi — und dies gilt besonders für die Pathologie — hauptsächlich in der Reaktionsfähigkeit der einzelnen Organe auf äußere und innere Reize (normaler oder abnormer Art), seltener in Kennzeichen morphologischer Art; die Reaktionsfähigkeit des Organismus bietet also die überwiegende Möglichkeit zur Erforschung seiner Konstitution. Die Konstitution ist spezifisch für den einzelnen Organismus, denn kein Mensch ist genotypisch dem anderen gleich; sie setzt sich aus den für die Art charakteristischen Eigenschaften sowie den individuellen, vom Typus abweichenden Eigenschaften zusammen. Für die Pathologie kommen natürlich hauptsächlich die Anomalien der Konstitution in Betracht. Eine Konstitutionsanomalie kann aus einer einzigen oder aus mehreren abnormen, ererbten Eigenschaften bestehen. Es ist auch möglich, daß mehrere abnorme Eigenschaften durch einen einzigen abnormen Erbfaktor hervorgerufen werden, wenn dieser zu den pleiotropen Faktoren gehört.

Alle Veränderungen der Körperbeschaffenheit, welche sich an dem schon differenzierten Soma vollziehen (als Folge von Anpassungen, Hyperfunktion oder gewaltsamer Einwirkung von außen, die eine Restitutio ad integrum ermöglichen oder nicht ermöglichen), sollte man nicht in den Konstitutionsbegriff einbeziehen. Diese Veränderungen sind die Folgen der Reaktionsfähigkeit des Somas auf äußere Reize, gehören also zu den erworbenen Eigenschaften und spielen sich innerhalb der Variationsbreite der Art ab, ohne das Keimplasma zu beeinflussen. Sie sind deshalb zu den Somavariationen zu rechnen. Den Ausdruck „Kondition" für einen erworbenen Körperzustand möchte ich ver-

meiden, da das Wort conditio schon für mehrere Begriffe anderen Inhaltes z. B. Konditionalfaktor (Plate) Konditionismus (Verworn, v. Hanseman) gebraucht wird. Außerdem drückt es den zugrunde liegenden Begriff gar nicht einmal leicht verständlich aus. Hinsichtlich des Effektes kann man nützliche=adaptive und schädliche=pathogene Somavariationen unterscheiden. Nützlich ist z. B. die Hypertrophie bestimmter Muskeln durch stärkere Beanspruchung; pathogen ist eine Somavariation dann, wenn die Organveränderung eine Schädigung des Organs bedeutet und eine gegen die Norm erhöhte Krankheitsbereitschaft mit sich bringt. Die pathogenen Somavariationen sind also ebenso wie die Konstitutionsanomalien durch die abnorme Reaktion auf irgendwelche Reize zu erforschen. Denn jede Krankheitsbereitschaft besteht (nach den Worten von His) darin, „daß physiologische Reize eine abnorme Reaktion auslösen und Lebensbedingungen, welche von der Mehrzahl der Gattung schadlos ertragen werden, krankhafte Zustände auslösen.“ Insbesondere die pathogenen Somavariationen entsprechen dem Begriff, den Martius seinen erworbenen Konstitutionsanomalien, dem von ihm sogenannten erworbenen Konstitutionalismus zu Grunde legt; „die Gewebe erlangen durch gewisse äußere Einwirkungen allmählich krankhafte Veränderungen der Reizbarkeit, welche sie (die Gewebe) anderen an sich (oder bei demselben Individuum früher) unschädlichen Reizen gegenüber widerstandslos machen.“

Die intrauterin erworbenen Veränderungen gehören natürlich ebenso wie die extrauterinen Veränderungen aller Lebensstadien zu den Somavariationen.

Es fragt sich jetzt, ob man die auf primärer Keimschädigung beruhenden Veränderungen zu den konstitutionellen zählen soll, wie dies Bauer tut. Es handelt sich zwar um eine Veränderung der Keimzellen noch vor der Befruchtung und demgemäß wird die Körperbeschaffenheit des späteren Organismus durch „Kombination“ bestimmt, wie wir es als Grundlage der Konstitution aufgefaßt haben, aber es ist aus früher dargelegten Gründen sehr fraglich, ob durch die sogenannte primäre Keimschädigung wirklich die Erbfaktoren der Keimzellen beeinflußt werden. Wahrscheinlich ist, daß nur das Cytoplasma der Keimzellen geschädigt wird, die Schädigung also nur eine „Nachwirkung“, aber keine echte Vererbung darstellt. Man rechnet also die Folgen der primären Keimschädigung besser nicht zu den konstitutionellen Veränderungen und betrachtet sie am besten als eigene Gruppe; sie könnten als Anomalien der Körperverfassung durch primäre Keimschädigung (Blastophthorie nach Forel) bezeichnet werden.

Aus den Erörterungen über den Konstitutionsbegriff und die Somavariationen geht hervor, daß die Körperverfassung eines Menschen und also auch seine Bereitschaft zu einer Erkrankung in einem beliebigen Augenblick abhängig sein kann von konstitutionellen oder von somatischen Eigenschaften oder von beiden zusammen. Ein Beispiel mag dies erläutern.

Kommt ein Mensch in die Lage, sich mit Tuberkelbazillen zu infizieren, so kann eine Erkrankung an Tuberkulose erfolgen

1. auf rein konstitutioneller Basis, wenn eine ererbte verringerte Widerstandsfähigkeit gegen Tuberkelbazillen besteht (vorausgesetzt natürlich, daß diese überhaupt existiert)
2. auf rein somatischer Basis, wenn der Betreffende zwar erblich normal veranlagt ist, aber durch eine vorausgegangene Schädigung (schwere andersartige Infektion, Unterernährung) in seiner Widerstandskraft herabgesetzt ist
3. auf konstitutioneller und somatischer Grundlage zugleich, wenn beide Arten der Widerstandsverminderung zusammentreffen.

Die Begriffe „Disposition" und „Diathese" stehen in engster Beziehung zu dem Konstitutionsbegriff, wie aus den zitierten Anschauungen der verschiedenen Autoren über den Konstitutionsbegriff zum Teil schon ersichtlich ist; sie werden sehr verschieden definiert, entsprechend der Anschauung des betreffenden Autors über den Konstitutionsbegriff.

So fassen Martius, Pfaundler, His, O. Müller den Begriff der Disposition als identisch mit dem ganz allgemeinen Begriff der Krankheitsbereitschaft als des endogenen Faktors der „Krankwerdung" auf.

C. Hart versteht unter Disposition nur die während des ganzen Lebens wechselnde und zunehmende Veränderung und Umstimmung (also nur die auf Somavariation beruhende Krankheitsbereitschaft). Löhlein und Plate fassen den Dispositionsbegriff weiter als den der konstitutionellen Krankheitsbereitschaft: diese kann nur ererbt, die Krankheitsdisposition ererbt (= „konstitutionelle Disposition" Löhleins) und erworben sein, nach Marchand sind die Krankheitsdispositionen meist ererbt oder angeboren, seltener erworben, Baumgarten und Brugsch lassen Disposition nur als erhöhte Empfänglichkeit gegen Infektionskrankheiten gelten, Julius Bauer bezeichnet als „Krankheitsdisposition" jede der jeweiligen Körperverfassung zukommende Krankheitsbereitschaft; diese kann ererbt, erworben oder kombiniert sein. Dies entspricht der Auffassung der meisten obigen Autoren; ich möchte sie ebenfalls als die brauchbarste bezeichnen; Disposition ist also jede Art der Krankheitsbereitschaft und nicht mit Konstitutionsanomalie zu identifizieren, denn diese beruht erstens nur auf Vererbung und schließt außerdem nicht notwendig eine Bereitschaft zur Erkrankung in sich. Es gibt also nach unserer Auffassung konstitutionelle (= ererbte, auf Blastovariation beruhende), somatische (= erworbene, auf Somavariation beruhende) und gemischte Krankheitsdispositionen.

Eine besondere Gruppe von Krankheitsbereitschaften wird unter dem Namen der Diathesen zusammengefaßt; dieser Name entspricht nur einem praktischen Bedürfnis, keinem besonderen Begriff. Diathese bedeutet wörtlich eigentlich das Gleiche wie Disposition oder Krankheitsbereitschaft, also das endogene Moment einer Erkrankung, wie besonders Pfaundler, His und Martius hervorheben. Oft werden aber im praktischen Sprachgebrauch als Diathesen die mehr oder weniger schon manifest gewordenen Krankheitszustände bezeichnet, die sich auf dem Boden gewisser Krankheitsbereitschaften entwickelt haben. Das ist falsch. Das allen Diathesen gemeinsame Moment faßt His in den

Worten zusammen; es handelt sich um „einen individuellen, angeborenen, oftmals ererbten Zustand, der darin besteht, daß physiologische Reize eine abnorme Reaktion auslösen und Lebensbedingungen, welche von der Mehrzahl der Gattung schadlos ertragen werden, krankhafte Zustände auslösen“. Die Stellung der Diathesen im System der speziellen Pathologie präcisiert His jetzt folgendermaßen: „solche Krankheiten, für die eine äußere Schädlichkeit ausgeschlossen werden kann, werden als endogene bezeichnet. Oftmals sind sie familiär und erblich, und folgen dann oft der Mendelschen Regel; sofern sie sich nur auf ein einzelnes Organ oder Gewebe erstrecken, werden sie bei den Organkrankheiten abgehandelt. In anderen Fällen sind vielerlei Organe und Gewebe gleichzeitig betroffen, doch gehen alle Störungen auf die Über- oder Unterfunktion einer bestimmten Drüse mit innerer Sekretion zurück. Bei einer letzten Gruppe verhalten sich ebenfalls mehrere Organe und Gewebe abnorm, ohne daß es bisher gelungen ist, eine einheitliche Ursache dafür aufzufinden“. Diese angeborenen abnormen Zustände werden, soweit sie eine besondere Krankheitsbereitschaft mit sich führen, Diathesen genannt.

Die Art der Diathese wird durch ein beigefügtes Adjektiv bezeichnet, z. B. exsudative Diathese; die ganze Bezeichnung entspricht aber dann eigentlich schon dem manifestgewordenen (oder wenigstens dem durch die Anamnese oder Beobachtung ermittelten, früher schon einmal manifest gewesenen) Krankheitsbild, denn die Art der Diathese kann natürlich nur aus ihren Manifestationen sichergestellt werden. Dadurch ist es zu erklären, daß der Begriff der Diathese, der eigentlich nur eine Krankheitsbereitschaft ausdrückt, mit den auf dem Boden der Diathese entwickelten Krankheitszuständen zusammengeworfen wird; beide Begriffe sollte man aber wenigstens wissenschaftlich scharf voneinander trennen (Krehl, Martius u. a.), wenn es auch bei manchen Diathesen vorkommt, daß die Diathese allein, ohne Kombination mit einem anderen exogenen oder endogenen Krankheitsfaktor schon Krankheitszustände verursacht, z. B. die urathische Diathese durch die Concrementbildung (Krehl, 1912).

Über die Existenzberechtigung und Abgrenzung der einzelnen Diathesen ist noch keine Einigung erzielt, da, wie His hervorhebt, die einzelnen abnormen Anlagen nicht durch bestimmte, scharf umrissene Merkmale gekennzeichnet werden können und da bald dieses, bald jenes Symptom in den Vordergrund tritt. Die einzelnen Krankheitsbereitschaften müssen erst näher noch durch Funktionsprüfungen erforscht werden (Pfaundler, His).

Während Bauer den Diathesen keinen besonderen Platz in der speziellen Pathologie zuweist, sie vielmehr unter den Kombinationen partieller Konstitutionsanomalien abhandelt, möchte ich mich doch Pfaundler, Czerny und His anschließen, die die Zusammenfassung bestimmter Krankheitsbilder unter dem Namen der Diathesen aus praktischen Gründen für richtig halten. Die Aufstellung der Diathesen ist durch die eigenartige Kombination der Einzelsymptome

begründet. Auch O. Müller und Brugsch erkennen die „Diathesen“ an. Die Erforschung der Diathesen ist von der Pädiatrie ausgegangen (Czernys exsudadive Diathese, Pfaundlers Heterodystrophie u. a.). Man unterscheidet in der Pädiatrie drei Hauptdiathesen, nämlich die lymphatisch-exsudative, die arthritische und die thymicolymatische, wozu nach Pfaundler noch die Rhachitis, Spasmophilie und Heterodystrophie kommen. Die Gesamtdiathese zerfällt in eine Anzahl von Sonderbereitschaften, die ziemlich selbständig auftreten können: die einzelnen Diathesen weisen vielfach gemeinsame Merkmale und Übergänge zueinander auf; es handelt sich also um ein „plurizentrisches System mit einem zwar häufigen, aber nicht zwangsmäßigen Zusammentreffen von einander koordinierten Sonderbereitschaften“ (Pfaundler). Über die Einzelsymptome sind die Originalarbeiten und Tabellen (Pfaundler, Czerny) nachzusehen. Vielfach heilen die Diathesen nach Ablauf des Kindesalters restlos ab, oft aber bedingen sie auch im späteren Leben eine Neigung zu bestimmten, für die einzelnen Diathesen charakteristischen Erkrankungen. Umgekehrt können die Manifestationen einer Diathese erst im späteren Lebensalter auftreten, nachdem die früheren Lebensperioden anscheinend normal verlaufen sind.

Otfried Müller faßt den jetzigen Stand unserer Kenntnisse folgendermaßen zusammen. Man unterscheidet drei Hauptformen der Diathesen, die exsudative, lymphatische und neuroarthritische, und nimmt an, daß den Manifestationen der Diathesen folgende Störungen zu Grunde liegen:

„Dem exsudativen Erscheinungskreis: ererbte Determinationsvariationen bezüglich des Fettstoffwechsels, des Wasserhaushalts, der Ertragbarkeit chemischer Verbindungen oder bakterieller Produkte in Gestalt angeborener anaphylaktischer Erscheinungen oder der sog. chemischen Allergie im Sinne Blochs und vor allem das gestörte Gegenspiel zwischen sympathischen und parasympathischem System.

Dem lymphatisch-hypoplastischen Erscheinungskreis: ererbte Minusvariationen der Determinanten, die einmal die Lymphbahn- und Markstrangentwicklung und zweitens das Zirkulationssystem treffen. Die Hypoplasie gewisser Teile des lymphatischen Systems soll dann zu kompensatorischer Hypertrophie an anderen Stellen führen. Auch die Thymus ist dabei in Mitleidenschaft gezogen. Fraglos erscheint auch hier der Umsatz der Fette und des Wassers gestört. Vielfach wird sodann eine primäre Schwäche des Zwischenkeimblattes oder Mesenchyms angenommen, aus dem sich das Stützgewebe, das lymphatische Gewebe und das Gefäßsystem entwickeln. Man hat deshalb auch von einer fibroplastischen oder fibrösen Diathese gesprochen (Bazin).

Der neuroarthritischen Diathese: in erster Linie krankhafte Determinationen des Zentralnervensystems und der Organe des Stoffumsatzes.“

Die Manifestationen der Diathesen sind in folgender, von Otfried Müller in Anlehnung an Czerny entworfenen Tabelle angegeben (vgl. S. 448 und 449). Die Tabelle stellt aber, wie der Verfasser selbst

betont, nur einen Versuch dar, denn „über Begrenzung und Anordnung des riesigen Materials kann man verschiedene Ansichten haben".

Vom Standpunkte der Vererbungsforschung ergibt sich für die Diathesen folgendes: zunächst stimmt die Mehrzahl der Autoren darin überein, daß die Diathesen einen angeborenen Zustand darstellen. So sagt His: es handelt sich um einen angeborenen, oftmals vererbten Zustand. Brugsch läßt als Quelle der Diathesen die Vererbung, die primäre Keimschädigung, sowie schädigende Einflüsse während der intrauterinen Entwicklung gelten. Besonders ausführlich nimmt Pfaundler zur Frage der Vererbung der Diathesen Stellung. Er stellt zunächst fest: „darüber, daß die pathologische Veranlagung eine angeborene sei, herrscht völlige Übereinstimmung". Die Diathesen haben demnach drei verschiedene Möglichkeiten ihres Ursprungs:

1. Schädigung des befruchteten Keimes oder des Embryos im Mutterleibe: Embryophthorie.
2. Schädigung des noch unbefruchteten mütterlichen oder väterlichen Keimes: Blastophthorie.
3. Echte Vererbung.

Die erste Möglichkeit läßt sich auf Grund vieler Beobachtungen nicht mehr vertreten. Es spielt für die Entstehung der Diathesen keine Rolle, ob die Mutter während der Gravidität schweren infektiösen oder toxischen Schäden wie Lues, Tuberkulose oder Alkoholismus ausgesetzt war, und anderseits finden sich die Diathesen bei Kindern, deren Mütter während der Gravidität keinerlei Schädigungen durchgemacht haben. Dagegen kann in einzelnen Fällen eine Schädigung des mütterlichen Keimes vor der Befruchtung in Betracht kommen. Höchstwahrscheinlich handelt es sich aber um echte Vererbung, wie aus dem familiären Auftreten der Diathesen hervorgeht. Auch Otfried Müller bezeichnet die Diathesen als exquisit erblich. Ebenso rechnet Julius Bauer die Diathesen zu den Konstitutionsanomalien nach seiner Definition, d. h. zu den auf Vererbung und in gewissen Fällen möglicherweise auf primärer Keimschädigung beruhenden pathologischen Zuständen.

Ich schließe mich der Auffassung Pfaundlers an, wonach die Diathesen höchstwahrscheinlich auf echte Vererbung zurückzuführen sind.

Die Diathesen stellen demnach „einen Spezialfall der Konstitutionsanomalien" dar, um mit His zu reden. Die vielerlei Manifestationen der einzelnen Diathesen beruhen darauf, daß bei jeder Diathese mehrere Erbfaktoren pathologisch verändert sind, und eben die charakteristische Kombination dieser abnormen Anlagen rechtfertigt die Aufstellung des Begriffs der Diathesen. Aus der komplexen Grundlage der Diathesen im Keimplasma erklärt es sich, daß die Diathesen, wie alle polygenen Merkmale, nicht spezifisch, sondern generell vererbt werden, d. h. es tritt im Stammbaum nicht immer wieder die gleiche Diathese auf, sondern es finden sich die verschiedenen Diathesen miteinander abwechselnd, entsprechend der wechselnden Kombination der einzelnen abnormen Erbfaktoren, wie auf Grund der Mendelschen Vererbung auch zu erwarten ist (vgl. hierüber die späteren Ausführungen über die

Manifestationen der Diathesen

	im Säuglingsalter	im späteren Kindesalter	in der Pubertät	im Alter des Erwachenen	im Greisenalter
I. Exsudative, katarrhalische, eosinophile Diathese mit normalem, erethischem oder pastösem Habitus.					
1. Symptome an der äusseren Haut — (Exantheme)					
a) primäre	**Gneis, Milchschorf, Prurigo.**	**Prurigo, Urticaria.**	**Urticaria (Idiosynkrasie).**	**Quinckesches Ödem, Urticaria (Idiosynkkrasie).**	**Pruritis.**
b) sekundäre (infektiös bedingte)	**Ekzem, Intertrigo, Abscesse.**	**Drüsenschwellungen.**			
2. Symptome an den Schleimhäuten — (Exantheme)					
a) primäre	**Flüchtige Schwellungen und Desquamationen, Lingua geographiea.**	**Lingua geographica, Asthma, asthmatoide Bronchitis.**	**Asthma, asthmatoide Bronchitis, Heuschnupfen.**	**Asthma, asthmatoide Bronchitis, Heuschnupfen.**	**Asthmatoide Bronchitis.**
b) sekundäre (infektiös bedingte)	Coryza. Angina palatina und pharyngea, Laryngitis, Bronchitis, capilläre Bronchitis, Bronchopneumonie, Gastroenteritis, Conjunctivitis, Blepharitis, Balanitis, Vulvovaginitis, Cystopyelitis, (Coli).	**Coryza, Angina palatina und pharyngea, Laryngitis, Bronchitis, Bronchopneumonie, Gastroenteritis, Conjunctivitis, Blepharitis, Balanitis, Vulvovaginitis, Cystopyelitis (Coli).**	**Coryza, Angina palatina, Laryngitis, Bronchitis, Cystopyelitis (Coli).**	**Coryza, Angina palatina, Laryngitis, Bronchitis, Cystopyelitis (Coli).**	**Coryza, Bronchitis, capilläre Bronchitis, Bronchopneumonie, Conjunctivitis, Blepharitis.**
3. Symptome an Drüsen mit innerer Sekretion und an Organen, deren Muskulatur dem Willen nicht gehorcht. Erscheinungen im Blut.	**Pylorospasmus, Kardiospasmus, Eosinophilie.**	**Magen- und Darmspasmen, Enuresis, Eosinophilie.**	Vagotonische Magen- und Darmstörungen bis zum spasmogenen Ulcus pepticum und zur Colica mucosa respektive Colitis haemorrhagica, Kardiospasmus bis zur Divertikelbildung, Sympathicotonische respektive vagotonische Herzstörungen mit Arhythmien, Thyreotoxische Syndrome mit Hyperglykämie. Enuresis, Eosinophilie.	Vagotonische Magendarmstörungen bis zum spasmogenen Ulcus pepticum, zur spastischen Obstipation, zur Colica mucosa respektive Colitis haemorrhagica. Kardiospasmen bis zur Divertikelbildung, Pylorospasmen. Sympathicotonische oder vagotonische Herzstörungen mit Arythmien. Thyreotoxische Syndrome bis zum schweren Basedow. Syndrome von seiten des chromaffinen Systems mit Hyperglykämie und Hypertension des Blutdruckes und Hypertrophie des Herzens. Enuresis, Eosinophilie.	Spastische Magendarmstörungen, namentlich spastische Obstipation mit Colica mucosa. Sympathictonische Herzstörungen gemischt mit den Zeichen der Coronarsklerose. Schwere Hypertension des Blutdruckes mit Herzhypertrophie und insuffizienzen. Eosinophilie.
II. Lymphatisch-hypoplastische Diathese mit normalem oder pastösem Habitus.					
1. Symptome lymphatischer Natur. a) primäre	Mandelschwellungen, be- [illegible]	Gestörter Fett- und Wasserum- [illegible]	Mandelschwellungen, Follikel- [illegible]	Mandelschwellungen, Follikel- [illegible]	Verschwinden der lym- [illegible]

				Septicopyämie.	
2. Symptome hypoplastischer Natur.		Rigide Arterien, Tropfenherzbildung, ev. infantiler Kernschwund, familiäre, amaurotische Idiotie, Friedreichsche Ataxie u. andere Strangerkrankungen primärer endogener Art infolge frühzeitigen Aufbrauchs. Hämolytischer Ikterus,	Rigide Arterien, Tropfenherzbildung, langer, flacher Thorax mit spitzem Rippenwinkel, schlanker, dürftiger Wuchs, Kleinheit der Genitalien, Chlorose. Strangerkrankungen des Centralnervensystems durch frühzeitigen Aufbrauch.	Rigide Arterien, Tropfenherzbildung, Beginn von Herzmuskelstörungen, event. mit Dekompensation, langer, flacher Thorax mit spitzem Rippenwinkel. Ptose der Bauchorgane, frühzeitiges Aufhören der Genitalfunktion, schlechte Behaarung. Frühzeitige Arteriosklerose, frühzeitiges Emphysem infolge mangelhafter Anlage der elastischen Elemente u. der Knorpel am Thorax.	Arteriosklerose, Herzinsuffizienz.
III. Neuroarthritische Diathese mit normal., erethischem, pastös-torpidem oder plethor.-obesem Habitus mit typisch. Alternieren zwischen Hautsymptomen mit inneren Krisen.					
1. Reihe: Stoffwechselstörungen.	Labiles Gewicht, labile Temperatur (sogenanntes Zahnfieber), starke Schwankungen im Salz- und Wassergehalt.	Abnorme Magerkeit oder abnorme Fettsucht, periodisches acetonämisches Erbrechen. Febris ex causa ignota, hochgestellter Urin mit Uraten und Phosphaten, Acetonurie, Glykosurie, Blasen- und Nierensteine.	Abnorme Magerkeit oder Fettsucht. Febris ex causa ignota. Uraturie, Phosphaturie, Blasen- und Nierensteine, Diabetes.	Abnorme Magerkeit oder Fettsucht, Gicht, Diabetes, Uraturie, Phosphaturie, Cystinurie, Alcaptonurie, Oxalaturie, Blasen- und Nierensteine, Gallensteine, Arteriosklerose, artiosklerotische Schrumpfniere, Otosklerose, perseniler Katarakt, gewisse Formen des Glaukoms.	Diabetes. Gicht, Arteriosklerose, arteriosklerotische Schrumpfniere, Otosklerose, Katarakt, Glaukom.
2. Reihe: Arthritische Veränderungen.				Chronischer oder rezidivierender Muskelrheumatismus (Lumbago, Torticollis usw.), chronische deformierende Arthritis auf nichtinfektiöser und nichtgichtischer Basis, das heißt also ohne Urikämie (Malum coxae, Heberdensche Koten, die Arthritis der Frauen im Klimakterium usw.).	Chronischer oder rezidivierender Muskelrheumatismus (Lumbago, Torticolis usw.), chronische deformierende Arthritis auf nichtinfektiöser und nichtgichtischer Basis, das heißt ohne Urikämie (Malum coxae, Heberdensche Knoten).
3. Reihe: Hauterkrankungen.	Nässende, impetiginöse und papulovesiculöse Ekzeme, Urticaria.	Urticaria, Prurigo, Ekzem, Hyperidrose, Pernionen.	Urticaria, Ekzem, Seborrhoe, Acne, Furunkulose, Psoriasis, Neurodermitis, Lichen simplex, Quinckesches Ödem, Pernionen,	Urticaria, Ekzem, Seborrhoe, Acne, Furunkulose, Psoriasis, Neurodermitis, Lichen simplex, Quinckesches Ödem, Pernionen.	Pruritis, Ekzem, Neurodermitis.
4. Reihe: Psychopathische Störungen, nervöse Störungen, Idiosynkrasien, das heißt chemische oder biologische Allergien.	Geistige Übererregbarkeit (Wunderkinder), Heterodystrophie Pfaundlers.	Frühreif, unartig, unverträglich, Milieukinder, Hysterie, Pavor nocturnus, habitueller Kopfschmerz, Hemicranie, Neuralgien, Masturbation (hochgradig), Idiosynkrasien gegen Nahrungsmittel und Gerüche, Neigung zu hochgradiger Anaphylaxie (Serumkrankheit)	Frühreife Sonderlinge, hysterische und neurasthenische Veranlagung, habitueller Kopfschmerz, Hemicranie, Neuralgien, Masturbation (hochgradig), Asthma, Idiosynkrasien gegen Nahrungsmittel und Gerüche, Heufieber.	Stehenbleiben ohne Erfüllung des Versprochenen oder einseitige Begabung, abnorme Charaktere im Sinne Kräpelins, Psychoneurosen jeder Art (speziell konstitutioneller und erworbener Neurasthenie u. Hysterie) habitueller Kopfschmerz, sexuelle Verirrungen, Hemicranie. Neuralgien, Ischias (funktionell). Asthma, Idiosynkrasien gegen Nahrungsmittel und Gerüche, Heufieber.	Depressive Zustände bei Psychoneurosen, Neuralgien.
5 Reihe: Spasmophilie.	Eklampsia infantum, Laryngospasmus, Tetanie.	Eklampsie, Tetanie, Epilepsie???	Epilepsie???	Epilepsie???	

Geltung der Mendelschen Regeln beim Menschen). Einschlägige Stammbäume finden sich bei Pfaundler. Es erkranken nach Pfaundler doppelt so viel Knaben als Mädchen, als Überträger der Diathesen funktionieren häufiger die Mütter als die Väter (von Czerny und Pfaundler hinsichtlich der exsudativen Diathese, von Siegert hinsichtlich der Rachitis nachgewiesen).

Entgegen dem hier vertretenen Standpunkte werden vielfach auch erworbene Krankheitsbereitschaften als Diathesen bezeichnet z. B. die „hämorrhagischen Diathesen"; zu diesen kann man von unserm Standpunkte aus nur die auf Vererbung beruhende Hämophilie rechnen, während die übrigen sogenannten hämorrhagischen Diathesen (bei Leukämie, Ikterus gravis, Skorbut, Purpura, Sepsis usw.) lediglich Erkrankungen der Blutgefäße im Anschluß an eine anderweitige, meist exogene Erkrankung bzw. Schädigung darstellen. Rechnet man auch diese hämorrhagischen Erscheinungenzu den Diathesen, so werden mit den oben genannten ererbten Krankheitsbereitschaften ganz heterogene Dinge unter einem Begriff vereinigt. Natürlich soll damit nicht überhaupt das Vorkommen von Krankheitsbereitschaften, die erst im späteren Leben erworben sind, geleugnet werden; wir bezeichneten diese an früherer Stelle im Gegensatz zu den Konstitutionsanomalien als pathogene Somavariationen. Zu ihnen gehören beispielsweise außer den genannten, zu Hämorrhagien führenden Erkrankungen der Blutgefäße besonders die Erscheinungen der Allergie, mögen sie sich auf den ganzen Körper oder nur auf einzelne Organe (celluläre Anaphylaxie, Schittenhelm und Weichardt) beziehen, die verschiedenen Krankheitsbereitschaften bei chronischen Vergiftungen (Alkoholismus, Morphinismus u. a., von Martius als „erworbene Konstitutionalismen" bezeichnet) und schließlich alle exogen erworbenen Somavariationen, soweit sie Krankheitsbereitschaften mit sich bringen, wie z. B. die Schwächung eines Organismus durch Infektionskrankheiten. Das alles sind aber keine Diathesen, sondern exogen bedingte Veränderungen der für die ganze Gattung Mensch charakteristischen = artspezifischen Reaktionsweise auf schädigende Reize. Die Diathesen beruhen dagegen auf der individuellen Konstitution des Einzelnen, die durch das Keimplasma lediglich der beiden Eltern bestimmt ist. Der Begriff der Diathesen muß also, wenn er klar werden soll, ebenso wie der Konstitutionsbegriff enger gefaßt werden, als bisher vielfach üblich.

Nachdem der Begriff der Konstitution, Disposition und Diathese nunmehr in den Grundzügen dargelegt ist, möchte ich noch einige weitere Punkte zur Konstitutionslehre erwähnen, soweit sie mit der Vererbungsforschung in Beziehung stehen.

Allgemein gilt, wobei ich zunächst besonders Martius berücksichtige, folgendes: Die Konstitution kommt für Krankheitsentstehung und -Verlauf in Frage, sobald der äußere Krankheitsfaktor nicht absolut zwingend ist. Eigentliche Konstitutionskrankheiten gibt es nicht; das konstitutionelle Moment ist bei jeder Krankheit gesondert zu erörtern (Martius, Bauer, Freund, von den Velden). (Nur die Erkrankungen, die auf mehrfachen Konstitutionsanomalien ohne bisherige Lokalisationsmöglichkeit

aber in charakteristischer Kombination beruhen, kann man, wie schon begründet, als eine eigene Gruppe der sogenannten Diathesen zusammenfassen.) Martius rechnet zwar alle endogenen Faktoren, also ererbte und erworbene als konstitutionell, gibt aber selbst zu, daß die konstitutionellen Eigenschaften mit Ausnahme ganz vereinzelter erworbener Veränderungen auf Vererbung beruhen. Dadurch läßt sich das meiste, was er über den Konstitutionsbegriff sagt, auch auf unsere Auffassung, dieses Begriffes beziehen. Die Feststellung der Konstitutionsanomalien kann erfolgen

1. durch pathologisch-anatomische Untersuchung (z. B. Status thymicolymphaticus Paltauf),
2. durch Funktionsprüfung, bevor es zur manifesten Erkrankung gekommen ist,
3. durch „klinische Sonder-Forschung", welche keine besondere Methodik, sondern nur besondere Fragestellung erfordert. Hierher gehört die pharmakodynamische Untersuchung (Vago- und Sympathikotonie von Eppinger und Heß), die Untersuchung der Schulkinder auf orthotische Albuminurie, Anacidität, Chlorose und andere Konstitutionsanomalien und die spätere Beobachtung der abnorm gefundenen Individuen, Stoffwechselversuche bei nicht manifest Stoffwechselkranken (Toleranzgrenze für Kohlehydrate, Nukleine).

Meines Erachtens sollte auch das Abderhaldensche Dialysierverfahren zur Feststellung besonders von latenten oder durch die bisherigen Methoden nicht nachweisbaren Organveränderungen herangezogen und mit Kritik verwendet werden.

Nach Bauer ist die Partialkonstitution eines Organs abhängig von autochthonen Einflüssen, die im Organ selbst lokalisiert sind, und von korrelativen Einflüssen, welche durch das Nervensystem oder die innere Sekretion vermittelt werden. Die Beschaffenheit der Blutdrüsen hat besonders großen Einfluß auf die Partialkonstitution der einzelnen Organe. Die einzelnen Blutdrüsen stehen wieder unter sich in engster Abhängigkeit und sind für sich wieder von konstitutionellen und somatischen (Bauer sagt konditionellen) Einflüssen abhängig. Die Analyse der Korrelation der einzelnen Blutdrüsen ist eine der wichtigsten Aufgaben der Konstitutionsforschung. — Die Zahl der Konstitutionen ist so groß wie die Zahl der Individuen, eine Selbstverständlichkeit, wenn man die Konstitution auf den Genotypus des Organismus zurückführt. Konstitutionsanomalie ist alles, was außerhalb des Bereiches der Norm fällt, nicht nur die zu Erkrankungen disponierende Konstitutionsanomalie. Bauer nennt jede Konstitutionsanomalie eine „Degeneration" und bezeichnet mit Degeneration nicht, wie allgemein gebräuchlich, eine für das Individuum und seine Nachkommen schädliche minderwertige Eigenschaft. Das halte ich nicht für zweckmäßig; wenn man lediglich die Abweichung vom Arttypus bezeichnen will, sollte man meines Erachtens den indifferenten Ausdruck „Deviation" nach Walton verwenden. Diese kann man dann hinsichtlich der Vererbungsfähigkeit in Blasto- und Somavariationen einteilen.

Die Konstitutionsanomalien kann man nach **Bauer** in morphologische, funktionelle und evolutive einteilen. Habitus bedeutet die äußeren Kennzeichen der konstitutionellen und somatischen („konditionellen“ Bauer) Körperverfassung. — Um eine weitere Gruppierung der äußerst mannigfaltigen Konstitutionen zu gewinnen, haben Eppinger und Heß den Zustand des vegetativen Nervensystems zu Grunde gelegt und vagotonische und sympathikotonische Konstitutionen unterschieden. Beneke teilt die Konstitutionsanomalien nach ihrem Einfluß auf die Funktion der Organe in über- und unternormale. Sigaud unterscheidet vier Menschentypen auf Grund des Habitus: den Typus respiratorius, muscularis, digestivus und cerebralis, sowie deren Mischformen. Die genannten Gruppierungen haben wohl keine durchgreifende Bedeutung für die Pathologie, wenn sie auch manche wichtige Tatsache gebracht haben. Dagegen lassen sich „gewisse Kombinationen partieller Konstitutionsanomalien als mehr oder minder typische Syndrome umgrenzen“.

Hierher rechnet Bauer den Status thymicolymphaticus (Paltauf), Status hypoplastikus (Bartel), den Arthritismus, die exsudative Diathese, die neuropathische Konstitution, die asthenische Konstitutionsanomalie (Stiller), den asthenischen Infantilismus (Matthes); hierher gehört meines Erachtens auch die juvenile Asthenie (Jamin), also Krankheitsbilder bzw. Bereitschaften, die bisher z. T. schon als Diathesen aufgefaßt worden sind. Die Berechtigung dieser Syndrome muß meines Erachtens zum großen Teil erst noch nachgewiesen werden. Eine Häufung von Konstitutionsanomalien an einem einzelnen Individuum nennt Bauer ganz allgemein Status degenerativus.

Die Konstitutionsanomalien können als solche unmittelbar als Krankheitsursache wirken bzw. zu Störungen von Funktionen führen, z. B. die Mißbildungen, wichtiger sind sie aber als mittelbare Krankheitsursachen, als Krankheitsdispositionen. Die Konstitutionsanomalie kann so hochgradig sein, daß sie lediglich durch den physiologischen Reiz zu einer Erkrankung führt — die normale Funktion bedeutet hier schon eine Schädigung (O. Rosenbach) — wie es z. B. bei den abiotropischen Erkrankungen des Nervensystems (Gowers), bei schweren Diabetes mellitus der Fall ist. Sie sind dann durch hochgradige Organminderwertigkeit bedingt: diese kann sich in den verschiedenen Generationen unter verschiedenen Erkrankungsformen des betreffenden Organs zeigen. Man kann dann von einer generellen Vererbung (Plate) sprechen, die besonders bei den psychischen Erkrankungen von Bedeutung ist. Besonders wichtig ist die Aufstellung der Konstitutionstypen hinsichtlich ihrer Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten (z. B. disponiert die exsudative Diathese besonders zu Tuberkulose) und für Neoplasmen. Betreffs der Einzelheiten verweise ich auf **Julius Bauer**. Auf welche Weise sich eine Vererbung der Konstitutionsanomalien nachweisen läßt, und welche Bedeutung der Nachweis der Erblichkeit für die Entscheidung, ob eine Krankheitsbereitschaft konstitutionell ist, besitzt, soll in folgendem gezeigt werden.

Vererbungsforschung und spezielle Pathologie des Menschen. Kriterien zur Beurteilung der Erblichkeit pathologischer Eigenschaften.

Die Methode der Vererbungsforschung ist beim Menschen eine wesentlich andere als bei den übrigen Lebewesen. Sie geht bei den Kreuzungsversuchen mit pflanzlichem oder tierischem Material von den zunächst als reine Linie zu ermittelnden Genotypen der beiden Eltern aus; dies ist der Standpunkt, von dem aus das weitere Verhalten der zu analysierenden Eigenschaften in den folgenden Generationen beobachtet wird, und aus dem Resultat der Kreuzungsversuche wird wiederum auf den zugrunde gelegten Genotypus zurückgeschlossen.

Bei der Bearbeitung menschlichen Materials bildet jedoch nie die Parentalgeneration, sondern immer ein mit dem pathologischen Merkmal behaftetes Glied einer Filialgeneration (der Probandus) den Ausgangspunkt der Beobachtung.

Willkürliche Kreuzungsexperimente, insbesondere die für die Mendelforschungen so wichtigen Kreuzungen unter Geschwistern stehen uns beim Menschen nicht zur Verfügung, wir sind hier auf die nachträgliche Bearbeitung von Naturexperimenten, wie sie durch die fast stets blindlings vorgenommene Gattenwahl bedingt werden, angewiesen. Hierauf fußen die statistischen und genealogischen Methoden.

Wenn ein pathologisches Merkmal als erblich gelten soll, so muß natürlich eine exogene Entstehung des Merkmals ausgeschlossen sein. Lediglich das wiederholte Vorkommen einer Erkrankung bei den Mitgliedern mehrerer Generationen genügt nicht für den Beweis der Erblichkeit, dann müßte ja z. B. jede Angina auf Vererbung beruhen. Andererseits spricht das Fehlen des pathologischen Merkmals bei den Eltern, ja sogar in der ganzen ermittelten Aszendenz nicht gegen die Erblichkeit (DR $\times$ DR-Kreuzungen, sowie polygene Bedingtheit einer erblichen Krankheitsanlage vgl. später).

Als positive Beweise stehen der Vererbungsforschung folgende Methoden zur Verfügung (wobei ich im wesentlichen der Darstellung Plates folge):

1. Die genealogische Methode. Es wird das wiederholte Vorkommen des betreffenden Merkmals in dem Verwandtenkreis einer Familie, in Aszendenz, Deszendenz oder kollateral nachgewiesen. Übersichten über mehrere Generationen finden sich in Form der Ahnentafeln und Stammtafeln.

Die Ahnentafeln stellen die Aszendenz des Probandus dar: sie enthalten von jedem Glied der Generationsreihe die beiden Eltern, aber keine Geschwister. **Martius** schränkt den Familienbegriff auf die Eltern und deren Kinder als eine biologische Einheit ein; die Ahnentafel eines jeden Menschen setzt sich aus zahllosen derartigen Familien zusammen. Die „reine Ahnentafel“ enthält jedoch keine Geschwister.

Die einfachen Stammtafeln enthalten die *männliche* Deszendenz des betreffenden Stammvaters und die in den „Mannesstamm“ einheiratenden weiblichen Personen. Sie sind zur Feststellung von Ver-

erbungserscheinungen völlig ungenügend, da sie keine Angaben über die Eltern und Geschwister der Frauen enthalten und da von den Nachkommen jeder Generation nur die männlichen Individuen und deren Kinder berücksichtigt sind.

Die mehrfachen Stammtafeln stellen die Verbindungen von zwei oder mehreren Familien dar. „Es ist klar, daß nur die mehrfache Stammtafel allen Anforderungen genügt, da sie sowohl die Vorfahren der verschiedenen Paare, wie auch deren Geschwister angibt“ (Plate). Es wäre praktisch, wenn von den verschiedenen, auf dem Gebiete der Vererbungsforschung beim Menschen tätigen Autoren die gleiche Art der graphischen Darstellung gewählt würde, damit man sich in den Stammbäumen rasch zurechtfinden kann. Deshalb bringt Plate ein Schema, welches allen Möglichkeiten Rechnung trägt. Dasselbe ist von amerikanischen Forschern entworfen und erscheint am zweckmäßigsten (vgl. Plate, Vererbungslehre S. 305).

Die Berücksichtigung der koilateralen Verwandten (z. B. Onkel und Neffe) ist besonders wichtig, da diese selten unter den gleichen äußeren Bedingungen leben. Martius unterscheidet bei den Individuen einer Stammtafel auch zwischen Keimverwandtschaft (direkte Keimeskontinuität, welche nur zwischen den Individuen einer reinen Ahnentafel besteht) und Blutsverwandschaft (= indirekte Keimeskontinuität, welche zwischen Personen besteht, deren Keimplasma irgend eine gemeinsame, beliebig weit zurückliegende Quelle hat z. B. Onkel und Neffe). Martius weist auch auf die Unterschiede hin, welche verschiedene Verwandte hinsichtlich der „Vererbungsintensität“ gegenüber dem Probandus besitzen. „Während der Onkel mit seiner Schwester (der Mutter des Probandus) aus identischem Ahnenplasma stammt, besitzt die Cousine, die Schwestertochter der Mutter, mit dieser nur die halbe Ahnenmasse gemeinsam. Die andere Hälfte ihres Ahnenplasmas besitzt sie von ihrem Vater. der mit dem Probandus nicht blutsverwandt ist. „Ein bei einem Onkel auftretendes pathologisches Merkmal hat also für den Neffen die doppelte „Vererbungsintensität« wie ein pathologisches Merkmal bei einer Cousine oder einem Vetter. Besser würde man sagen: ein gleichzeitig bei Onkel und Probandus auftretendes Merkmal hat die doppelte Wahrscheinlichkeit auf Vererbung zu beruhen wie ein gleichzeitig bei Cousine und Probandus auftretendes Merkmal.

2. Die statistische Methode.

Galton hat zahlenmäßig („biometrisch“) an einem großen Material festgestellt, daß in einem Merkmal z. B. Körpergröße, extrem veranlagte Eltern weniger extreme Kinder haben, daß also die Kinder wieder zum Typus zurückschlagen. Er leitete hieraus das irrige „Gesetz vom Ahnenerbteil“ ab, daß die Beschaffenheit der Kinder nicht nur von den Eltern, sondern in gesetzmäßiger Weise auch von den Voreltern abhängt. Dies ist auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse völlig undenkbar; denn die Eigenschaften jedes Organismus sind nur durch das Keimplasma der Eltern bedingt. Der von Galton ganz richtig beobachtete Rückschlag zum Typus erklärt sich dadurch, daß „die extremen Verhältnisse der Eltern

vielfach nur Somationen sind und sich nicht vererben, weshalb die Kinder weniger extrem ausfallen müssen“ (Plate). Die statistische Methode kann also leicht zu Trugschlüssen führen. Sie hat überhaupt nie für den einzelnen Fall Beweiskraft, doch kann sie wohl zum Nachweis der Erblichkeit eines Merkmals verwendet werden. So wurde festgestellt, daß 80 und mehr Prozent der Personen über 80 Jahre von Eltern abstammen, von denen mindestens ein Teil ein Alter von über 70 Jahren erreicht hatte, und dadurch bewiesen, daß Langlebigkeit zu den erblichen Merkmalen gehört. Durch Verarbeitung großer Zahlen kann also, wie auch Plate zugibt, die statistische Methode zweifellos manche Fragen der Heredität beantworten. Dagegen hat die statistische Methode für Krankheiten mit obligater exogener Auslösung z. B. Tuberkulose, weniger Beweiskraft. Plate gibt hiefür folgendes Beispiel: „E. Squire hat folgenden Prozentsatz an tuberkulösen Kindern ermittelt: 24,6 Proz. bei Kindern nicht tuberkulöser Eltern; 33,15 Proz., wenn ein Elter tuberkulös ist; 43 Proz., wenn beide Eltern tuberkulös sind. Man könnte hieraus schließen, daß die erbliche Disposition zunimmt, wenn beide Eltern krank sind, oder in der Sprache der Erblichkeitsforschung, daß die Homozygoten leichter erkranken als die Heterozygoten. Man kann die Zahlen aber ebensogut so deuten: jeder Mensch hat 25 Proz. Wahrscheinlichkeit zu erkranken; befindet sich in seiner nächsten Umgebung ein Kranker, so steigt die Wahrscheinlichkeit auf 33 Proz.; befinden sich zwei in seiner nächsten Umgebung, auf 43 Proz.“ Hier können also die Zahlen vollkommen auf einem exogenen Faktor, der Infektionsgelegenheit, beruhen, und deshalb müssen die Resultate der Statistik bei Erkrankungen von obligater exogener Auslösung sehr vorsichtig für die Vererbungslehre verwendet werden.

Statistisch können ferner mendelsche Proportionen ermittelt werden. (Weinberg und Rüdin). Zu diesem Zweck wird für die zu untersuchende Krankheit, sobald deren Heredität feststeht, das Zahlenverhältnis der gesunden zu den kranken Geschwistern in einem größeren Bezirk festgestellt. Hierbei dürfen jedoch nicht nur die Geschwisterserien berücksichtigt werden, welches mindestens ein krankes Individuum aufweisen, da sonst ein zu großer Prozentsatz kranker Individuen herauskommt. Dies möchte ich nur an dem von Rüdin genau untersuchten Beispiel der Dementia praecox zeigen. Die Dementia praecox ist eine digene, recessive Erkrankung: sind die Eltern heterozygot, was beim Menschen ganz allgemein der häufigste Fall ist, so ist nach dem Schema der dihybriden Kreuzung auf 16 Kinder nur 1 krankes = RR zu erwarten. Es ist also bei den meisten Geschwisterserien, welche weniger als 16 Geschwister enthalten, kein krankes Individuum zu erwarten, auch wenn sie von DR × DR-Eltern abstammen. Dadurch entgehen alle Geschwisterserien, welche nur DD und DR-Individuen enthalten, der Beobachtung und der Berechnung, das Zahlenverhältnis der Kranken zu den Gesunden würde bei alleiniger Berücksichtigung der Geschwisterserien mit mindestens einem manifest kranken Individuum zu Gunsten der Kranken verschoben. Diesen Fehler sucht Weinberg, da bisher

keine Möglichkeit besteht, die DR-Individuen zu erkennen, durch eine besondere statistische Methode zu korrigieren; es ist dies die von ihm sogenannte Probanden- und Geschwister-Methode. Über die ausführliche Darstellung der Methode sind die Originalarbeiten Weinbergs und die zusammenfassende Darstellung Rüdins nachzulesen. Rüdin ermittelte auf diese Weise bei Dementia praecox ein Verhältnis von Gesunden zu Kranken, also (DD und DR):(RR) = 15:1. Dadurch wäre nachgewiesen, daß die Dementia praecox ein digenes, recessives pathologisches Merkmal ist. Ob die Methode wirklich exakte Werte liefert, muß noch entschieden werden; auf jeden Fall scheint sie mir der Nachprüfung wert.

3. Ergibt die Feststellung der Zahlenverhältnisse von gesund: krank bei Eltern und Kindern für die gleiche Krankheit stets die gleichen Werte, sind also Mendelsche Proportionen feststellbar, so ist damit der Beweis der Erblichkeit am sichersten geführt. Dies war bisher leider nur in den seltensten Fällen möglich, vgl. die späteren Ausführungen über Anwendbarkeit der Mendelschen Regeln beim Menschen.

4. „Der Nachweis, daß das Leiden häufig zusammen vorkommt mit anderen Erkrankungen, deren hereditäre Natur nicht bezweifelt wird oder vikariierend für diese auftritt. So pflegen sehr häufig innerhalb der Generationen derselben belasteten Familie beobachtet zu werden

Diabetes, Gicht und Fettsucht, ferner Retinitis pigmentosa, progressive Taubheit und Schwachsinn. Man wird dann bei der Mendelschen Analyse annehmen dürfen, daß derselbe Faktor verschiedene Krankheiten hervorrufen kann, je nach seiner Kombination mit anderen Faktoren. Albinismus ist aus leicht begreiflichen Gründen mit Sehschwäche verbunden. Dazu kommt noch häufig Nystagmus, was dafür spricht, daß der albinotische Faktor pleiotrop wirkt.

Für den Nachweis der Erblichkeit eines Leidens ist der Zeitpunkt des Auftretens gleichgültig: erworbene Krankheiten können schon bei der Geburt vorhanden sein, und umgekehrt können hereditäre Krankheiten erst im Greisenalter ausbrechen. In vielen Fällen fehlen auch klinische Merkmale zur Unterscheidung: die angeborene Taubheit kann ererbt oder intrauterin erworben sein durch Syphilis oder fötale Meningitis oder im späteren Leben durch Scharlach hervorgerufen sein, ohne daß die Krankheitssymptome verschieden sind. Es ist aber zu erwarten, daß eine mehr ins einzelne gehende Symptomatologie bei manchen derartigen Leiden diagnostische Unterschiede zwischen der ererbten und der erworbenen Form aufdecken wird."

5. „Das Fehlen einer nachweisbaren äußeren Reizursache, welche fötal oder nach der Geburt das Leiden hervorgerufen haben könnte. Ein solcher Beweis per exclusionem kann zuweilen aus der anatomischen Beschaffenheit erbracht werden. Wenn z. B. eine Mißbildung, etwa ein überzähliger Finger oder eine Verwachsung von

zwei Fingern in genau derselben Weise rechts und links auftritt und sich dies durch mehrere Generationen wiederholt, so ist eine exogene Ursache ausgeschlossen.“

Anwendbarkeit der Mendelschen Analyse auf menschliche Krankheiten.

Hierüber bestehen große Meinungsdifferenzen. Daß der Kernpunkt der Mendelgesetze, die spaltende Vererbung, im Prinzip ebenso für den Menschen gilt wie für das gesamte Tier- und Pflanzenreich, darüber sind sich zwar alle Forscher einig. Aber hinsichtlich der Frage, ob die Mendelschen Zahlenverhältnisse, sowie die Erscheinung der Dominanz und Recessivität der Merkmale beim Menschen nachweisbar sind, denken die eigentlichen Vererbungsforscher optimistischer als die Kliniker. Der häufigste, beim Menschen eintretende Fall der Abstammung ist unstreitig die Kreuzung zweier Heterozygoten, also DR $\times$ DR. Dies ist also die Parentalgeneration; sie entspricht beim experimentellen Mendelversuch der ersten Filialgeneration, da die Parentalgeneration aus zwei Homozygoten bestehen soll (DD $\times$ RR). Die Mendelproportionen sind im Tierversuch in der zweiten Filialgeneration zu erwarten beim Menschen dagegen in der ersten Filialgeneration. Die Kreuzung innerhalb der ersten Filialgeneration beim Züchtungsexperiment = DR $\times$ DR wird also beim Menschen schon durch die natürliche Gattenwahl in der Parentalgeneration = DR $\times$ DR vorgenommen. Dadurch ist aber bereits das Gleiche erreicht wie beim experimentellen Mendeln durch die Vermehrung der F_1-Individuen unter sich (durch „Geschwisterehen“). Das Fehlen von Geschwisterehen beim Menschen ist also kein absoluter Gegengrund gegen die Anwendbarkeit der Mendelschen Regeln. Dagegen sind in der einzelnen menschlichen Familie wegen der geringen Zahl der Kinder fast nie die Mendelschen Zahlenverhältnisse nachzuweisen. Diese Zahlenverhältnisse sind bei der monohybriden Kreuzung (DR $\times$ DR) = 3 : 1 (nämlich 1 DD + 2 DR zu 1 RR), bei der dihybriden Kreuzung (Ab $\times$ aB) sind sie 9 : 3 : 3 : 1. Das Zahlenverhältnis 3 : 1 verlangt mindestens 4, das Zahlenverhältnis 9 : 3 : 3 : 1 mindestens 16 Kinder in einer Familie. Schon das einfachste Zahlenverhältnis 3 : 1 wird selten in einer Familie nachweisbar sein, da die Kinderzahl meist kleiner ist als 4 und da außerdem durchaus nicht schon bei den ersten 4 Kindern „die Würfel so fallen müssen, daß das Verhältnis 3 : 1 entsteht“ (Rüdin). Schon dieses einfachste Verhältnis ergibt sich mit Sicherheit nur aus der Beobachtung einer viel größeren Nachkommenzahl. Vielleicht läßt sich diese Schwierigkeit auf statistischem Wege durch Weinbergs Probandenmethode überwinden.

Eine weitere Schwierigkeit besteht nach Plate darin, daß „dieselbe Krankheit in ihren Symptomen von Generation zu Generation wechseln kann und man daher nicht immer sicher ist, ob dasselbe spezifische Leiden vorliegt oder ob ein anderes, ähnliches in der betreffenden Familie neu hinzugekommen ist. Diese Schwierigkeit ist be-

sonders groß auf dem Gebiet der Psychosen und Nervenleiden. „Ich habe schon früher auf diese Erscheinung hingewiesen und sie als „generelle“ Vererbung bezeichnet. Bei der Erblichkeitsforschung sollte der Untersucher den Begriff der Krankheit zunächst mögliahst eng fassen und nur unbedeutende Variationen zulassen“. Als weiteren Grund für die Abweichungen von den Mendel-Proportionen beim Menschen führt Plate an: Lückenhaftigkeit der Angaben und Beobachtungen, verschiedene Fruchtbarbeit des gesunden und des kranken Stammes, scheinbare Gesundheit mancher Personen infolge des Auftretens von erblichen Krankheiten im späteren Lebensalter, Abhängigkeit von auslösender Reizen der Umgebung.

Ebenso wie manche durch experimentelle Kreuzungsversuche beim Tier genau analysierte Merkmale auf zwei oder noch mehreren Faktoren beruhen, so muß auch angenommen werden, daß manche Krankheitserscheinungen polygen sind. Plate nennt hierbei den einen Erbfaktor den Konditionalfaktor, in dessen Gegenwart der andere, eigentlich pathogene Faktor erst zur Wirkung kommt und die Manifestationen der Krankheit hervorruft. Der Konditionalfaktor bringt also eine innere Disposition für die Krankheit mit sich. Die Unterscheidung zwischen Konditionalfaktor und pathogenem Faktor mag praktisch meines Erachtens meist unmöglich sein; wesentlich ist nur, daß der Ausbruch der Krankheit von zwei Erbfaktoren abhängt. Es kann also „eine anscheinend völlig gesunde Familie einen pathogenen Faktor X in ihrem Keimplasma führen, eine andere, ebenfalls anscheinend völlig gesunde kann den zugehörigen Konditionalfaktor C besitzen und bei der Kreuzung dieser beiden Stämme bricht plötzlich das Leiden hervor.“ Dies läßt sich auch in mendelscher Schreibweise ausdrücken. Sei C der Konditionalfaktor, X der zugehörige Krankheitsfaktor, A die Summe der übrigen bei beiden Eltern gleichen Erbeinheiten, so folgt für die digene Entstehung einer Krankheit:

Keimzellen der Eltern: AXc, gesund $\times$ AxC gesund,
F_1: AAXxCc krank, da X und C

in einem Individuum zusammentreffen. Dieses Individuum ist in den zwei Krankheitsfaktoren heterozygot: pflanzt es sich mit einem gleichveranlagten Individuum fort also AAXxCc + AAXxCc, so sind in den Nachkommen die Proportionen der dihybriden Kreuzung zu erwarten, d. h. bei abgekürzter Schreibweise

F_2: 9 XC	+	3 Xc	+	3 xC	+	1 xc
krank		äußerlich gesund		äußerlich gesund		vollkommen gesund

Aus diesem Schema geht zugleich hervor, daß, falls die zwei Krankheitsfaktoren recessiv sind, bei der dihybriden Kreuzung der äußerlich gesunden Heterozygoten auf 16 Nachkommen nur 1 Kranker kommt. Das ist natürlich praktisch in einer einzigen Familie wegen der zu geringen Kinderzahl nicht nachweisbar. Aus der F_1-Generation ist ersichtlich, daß zwei äußerlich gesunde Eltern lauter kranke Kinder haben

können, aus der F_2-Generation, daß zwei kranke Eltern viele gesunde Kinder haben können.

Haecker betont ebenfalls die Schwierigkeit, einen regelmäßigen Vererbungsmodus bei polygen bedingten Krankheiten nachzuweisen. Nach ihm zeigen die Merkmale (und Krankheiten) mit einfach verursachter, frühzeitig autonomer Entwicklung klare Spaltungsverhältnisse, dagegen die komplex verursachten, durch Korrelation in ihrer Entwicklung beeinflußten Merkmale ein atypisches Verhalten bei der Vererbung. Die erblichen Krankheiten sind nach Haecker in ihrer Entwicklung meist komplex bedingt und vererben unregelmäßig; dagegen zeigen sie typisch spaltende Vererbung, wenn sie auf ein Organ von stark ausgeprägter Minderwertigkeit lokalisiert sind und wenn die Organanomalie ihrerseits infolge einer einfach verursachten, frühzeitig autonomen Entwicklung regelmäßig vererbt. Da z. B. die Blutdrüsen sich in stetiger Korrelation entwickeln, zeigen sie atypisches Verhalten bei der Vererbung nur bei Konstitutionsanomalien einzelner Blutdrüsen sind die Vererbungsverhältnisse klar (z. B. Morbus Addissonii, Maternitätstetanie). Die Erkrankungen des Nervensystems vererben meist atypisch, doch kommt auch typische Vererbung vor (familiärer Rindenkrampf, Myoklonus-Epilepsie). Stoffwechselanomalien („Chemismus des Artplasmas“) vererben vielfach sehr genau, besonders die Störungen des Eiweißstoffwechsels. Dagegen scheint der Kohlenhydratstoffwechsel komplex bedingt zu sein. Unregelmäßige Vererbungsverhältnisse finden sich also

1. infolge polygener Bedingtheit eines Merkmals,
2. infolge Einwirkung konditioneller Faktoren,
3. infolge unreiner Spaltung von Faktoren (was Haecker für möglich hält).

Hiermit wären die wesentlichen Gründe fafür angeführt, daß beim Menschen die Mendelschen Proportionen meist nicht festzustellen sind. Der Hauptgrund liegt in der geringen Kinderzahl der einzelnen Familien, sowie in der mangelnden Kenntnis des elterlichen Genotypus.

Dagegen hat der Mendelismus anderweitige positive Ergebnisse für die menschliche Vererbungsforschung gezeitigt. So läßt sich z. B. die Herkunft einer Krankheit durch die Mendelschen Regeln ableiten. Plate führt folgendes Beispiel an: Wollenberg teilt in seiner Arbeit über die Hüftgelenkluxation mit, daß ein gesunder Mann zweimal mit gesunden Frauen verheiratet war; aus jeder Ehe stammte ein Kind mit Luxatio coxae congenita auf derselben Seite. Daraus schließt der Verfasser, daß der Vater als „Träger der Vererbung erwiesen ist“. Diesen Schluß würde vor 20 Jahren jeder gebilligt haben. Da die Krankheit aber recessiv ist, so muß sich die Kreuzung so abgespielt haben: ♂ DR ⟨ ♀ DR / ♀ DR, d. h. alle 3 Eltern der 2 Kinder waren in gleicher Weise an der Entstehung der Erkrankung beteiligt“.

Besonders wichtig ist der Mendelismus zur Entscheidung, ob eine

Krankheit dominant oder recessiv ist und zur Erklärung der geschlechts-abhängigen Vererbung. Ich folge hier wörtlich den Ausführungen Plates, S. 331: „Erbliche Krankheiten und Mißbildungen können in drei verschiedenen Formen auftreten: sie können dominant oder recessiv oder geschlechtsabhängig sein. Einige Krankheiten, namentlich des Auges können bald zu der einen, bald zu der anderen Kategorie gehören, wahrscheinlich aber wird eine genauere Untersuchung der Symptome zu dem Resultat führen, daß es sich nicht um genau dasselbe Leiden, sondern um ein nahverwandtes mit sehr ähnlichen klinischen Merkmalen handelt. So hat sich z. B. gezeigt, daß Nystagmus (Augenzittern) ohne Kopfbewegungen geschlechtsabhängig, mit Kopfbewegungen einfach dominant ist. Bei jenen drei Formen ist nun folgendes aus der Mendelschen Regel zu folgern.

a) D = krank, R = gesund. Der kranke Zustand kann DD = homozygot oder DR = heterozygot sein, wobei zu erwarten ist, daß die Heterozygoten entweder die Krankheit in demselben Maße zeigen wie die Homozygoten (Pisumtypus) oder in abgeschwächter Form (Zeatypus). Hierüber fehlen aber zurzeit noch alle Untersuchungen. Die Kennzeichen der dominanten Krankheit sind:

α) Sie wird direkt von dem Kranken auf die nächste Generation übertragen.

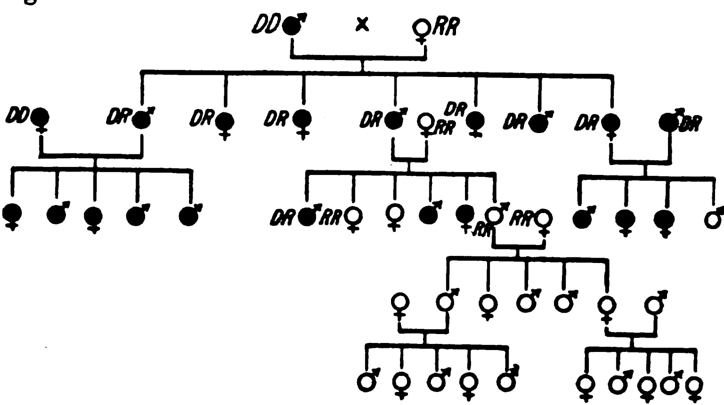


Fig. 8. Schema der Vererbung einer dominanten Krankheit (aus Plate).

β) Die Gesunden sind völlig gesund, d. h. unter ihren Nachkommen (vorausgesetzt, daß sie nur Gesunde heiraten) tritt die Krankheit nicht wieder auf.

γ) Heiratet ein Kranker eine Gesunde, so sind entweder alle Kinder krank (wenn der Kranke = DD war), oder es ist nur die eine Hälfte der Kinder krank (wenn der Kranke = DR war, denn DR × RR = DR + RR).

δ) Gehen zwei Kranke die Ehe ein, so sind entweder alle Kinder krank (bei DD × DR) oder es kommen drei Kranke auf ein gesundes Kind (bei DR × DR).

b) Ist das Leiden recessiv, so gelten folgende Sätze:

α) Sind beide Eltern krank, so wird es mit Sicherheit auf alle Kinder übertragen (DR × RR = RR).

β) Ist der eine Elter gesund, so können alle Kinder gesund sein, wenn nämlich der gesunde Elter DD war (DD × RR = DR). Enthielt aber der gesunde Elter die Krankheitsanlage recessiv, war er also DR, so ist die eine Hälfte der Kinder gesund, die andere krank (DR × RR = DR + RR).

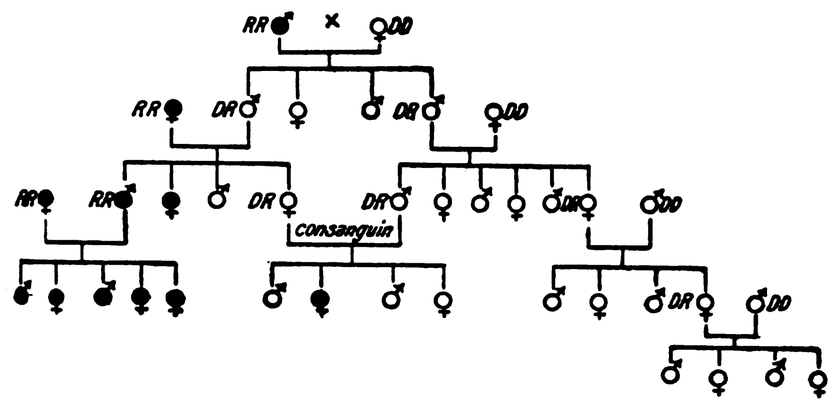


Fig. 9. Schema der Vererbung einer recessiven Krankheit (aus Plate).

γ) Ein recessives Leiden kann durch viele Generationen weiter geschleppt werden, ohne daß es hervortritt, namentlich wenn es an sich selten ist. Aus DD × RR entsteht DR, das gesund erscheint. Wenn solche DR nun immer wieder DD heiraten, so bleibt die Krankheitsanlage immer latent, bis plötzlich zwei DR zusammentreffen und ein Viertel kranke Nachkommen haben: DR × DR = 1 DD + 2 DR + 1 RR. Da bei zahlreichen Kindern in solchem Falle mehrere Patienten in derselben Familie auftreten, so spricht man dann wohl (fälschlich) von einem „familiären Auftreten des Leidens bei gesunder Aszendenz". In Wirklichkeit war die Aszendenz nur scheinbar gesund.

Die recessiven Leiden sind also dadurch ausgezeichnet, daß sie eine oder mehrere Generationen überspringen. Man pflegt nach der alten Terminologie dann von „indirekter Vererbung" zu sprechen. Da aber recessive Leiden auch direkt vererbt werden können, so hat diese Bezeichnung keine tiefere Bedeutung und kann höchstens zur Beschreibung eines einzelnen Stammbaums gebraucht werden.

δ) Verwandtenehen sind besonders geeignet zur Herbeiführung von DR × DR, denn besonders bei Vettern und Cousinen ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, daß sie dasselbe Leiden recessiv enthalten.

ε) Die sogenannte kollaterale Belastung ist bei recessiven Leiden besonders häufig, d. h. die Eltern sind gesund (DD oder DR), haben aber kranke Geschwister (RR)".

Fassen wir die Bedeutung der Mendelschen Regeln für die menschliche Pathologie zusammen, so folgt:

1. Der Mendelismus war ebenso wie die Zellularpathologie Virchows von grundlegender Bedeutung für den Nachweis, daß es keine „Allgemeinerkrankungen“ gibt, sondern daß die Krankheitszustände ebenso wie die normalen Eigenschaften des Menschen auf ein bestimmtes oder mehrere bestimmte Organe lokalisiert sind und auf bestimmte Erbfaktoren zurückgeführt werden müssen.

2. Die Entscheidung, ob ein Krankheitsfaktor dominant oder recessiv ist, läßt sich wenigstens bei einer gewissen Häufung kranker Individuen innerhalb eines Stammbaums auf Grund der Mendelschen Regeln treffen.

3. Die Erscheinung des plötzlichen Auftretens einer Krankheit trotz anscheinend gesunder Aszendenz erklärt sich durch die Kreuzung DR × DR (wobei die Krankheit durch den recessiven Faktor bedingt ist) oder durch das Zusammentreffen zweier Erbfaktoren, die allein für sich die Erkrankung nicht herbeiführen (Konditionalfaktoren Plates, polygene Krankheitszustände).

4. Gehorcht ein Krankheitszustand in seinem Vorkommen bei verschiedenen Generationen den Mendelschen Zahlenverhältnissen und den Gesetzen der Dominanz und Recession, so beruht die Krankheit sicher auf Gametenspaltung, also auf Vererbung.

Dagegen ist der Mendelismus nicht anwendbar:

1. Zur Entscheidung, ob ein Krankheitszustand auf Vererbung beruht oder nicht, kann das Fehlen der Mendelschen Gesetzmäßigkeiten, insbesondere der Proportionen, nicht verwendet werden. Denn trotz des Fehlens dieser Gesetzmäßigkeiten kann die Erkrankung auf Vererbung beruhen.

2. Die Mendelschen Proportionen sind nur ausnahmsweise beim Menschen nachweisbar, nämlich nur, wenn die Erkrankung auf einem einzigen Erbfaktor beruht und eine genügende Zahl von Geschwistern vorhanden ist (mindestens 4). Bei komplex verursachten Krankheitszuständen ist wegen der geringen Kinderzahl in der menschlichen Familie der Nachweis der Proportionen völlig ausgeschlossen, ja sogar eine Vererbung genau des unveränderten Krankheitszustandes nicht zu erwarten, da die einzelnen Faktoren des Krankheitszustandes durch die Gametenspaltung getrennt und in wechselnder Kombination vererbt werden. Es ist aber möglich, daß durch die statistischen Methoden Weinbergs die Zahlenverhältnisse, die auf Grund der genealogischen Forschungen wegen der zu geringen Kinderzahl nicht zu ermitteln sind, doch noch nachweisbar werden. — Daß der Mensch, abgesehen von den Krankheitsfaktoren keine reine Linie, sondern ein unübersehbarer Polyhybrid ist und daß wir abgesehen von den Krankheitsfaktoren den übrigen Genotypus der Elterngenerationen nicht ermitteln können, ist meines Erachtens kein Gegengrund gegen die Anwendung der Mendelschen Analyse für die Pathologie; denn die Krankheitsfaktoren können ganz unabhängig von dem übrigen Genotypus vererbt werden.

Ergebnisse der Vererbungsforschung in der speziellen Pathologie.

Da mit Ausnahme der seltenen Erkrankungen, bei denen das exogene Moment allein absolut zwingend ist, bei jeder Erkrankung das konstitutionelle Moment in Betracht kommt, so ist in den Lehr- und Handbüchern der inneren Medizin das auf Vererbung beruhende Moment bei jeder Erkrankung gesondert zu besprechen. J. Bauer hat dies bereits mit Benützung der üblichen systematischen Enteilung der Erkrankungen nach den einzelnen Organen getan. Das Buch Bauers enthält eine außerordentliche Fülle von Tatsachen und wird, auch wenn man nicht in allen Einzelheiten einverstanden sein kann (ich verweise auf die Rezensionen Naegelis (Dtsch. med. Wochenschr. 1918) und Rößles (Münch. med. Wochenschr. 1917), doch stets einen Markstein in der Entwicklung der Konstitutionspathologie bilden und als reiche Fundgrube dienen. Es ist jedoch an dieser Stelle nicht möglich, alles aufzuzählen, was bisher an erblichen Faktoren bei den einzelnen Krankheiten festgestellt ist; ich muß in dieser Beziehung auf Bauer verweisen. Um aber einen kurzen Überblick darüber zu geben, was die Vererbungsforschung bisher in der inneren Medizin geleistet hat, möchte ich diejenigen erblichen Krankheitsanlagen, soweit sie als wesentliche Ursache von Erkrankungen in Betracht kommen, kurz erwähnen. Es empfiehlt sich hierbei, die Ergebnisse nach einem mit der Vererbungslehre zusammenhängenden Prinzip einzuteilen.

Martius teilt die blastogenen Konstitutionsanomalien folgendermaßen ein;

I. Erbliche Plusvarianten,
  Polydaktylie, Polymastie.

II. Erbliche Minusvarianten,
  Rotgrünblindheit (Daltonismus), kongenitale Wortblindheit.

III. Erbliche Dysvarianten,
  Hämophilie, Nachtblindheit (beide Krankheiten zeigen ähnliche Vererbungsverhältnisse, sie finden sich viel häufiger beim männlichen als weiblichen Geschlecht, und auffallend häufig übertragen die selbst gesunden Mütter den Keim. Ebenso verhält sich die Vererbung des Daltonismus).
  Angeborene Achylie — vielleicht auch Funktionsstörungen bei anderen drüsigen Organen. „Der schwere genuine Diabetes juvenilis kann seine Erklärung als Typus einer endogenen, auf ererbter Grundlage sich entwickelnden Krankheit finden. Nicht viel Prophetengabe gehört dazu um vorauszusagen, daß die ganze moderne Hormonenlehre überraschende pathogenetische Aufklärung in demselben Sinne bringen wird."
  Konstitutionelle Albuminurie.
  Myotonia congenita.

IV. Artabweichungen mit zeitlicher Bindung ihres Auftretens (Chlorose, Otosklerose, Myopie).

V. Normale Bildungen mit einem Minus von Lebensenergie (Abiotrophie Gowers, Aufbrauchkrankheiten Edingers usw.).

Hierher gehören die spinalen Amyotrophien, die primären Muskelatrophien, von den Nierenerkrankungen die Schrumpfniere, zahlreiche Erkrankungen des Respirations- und Zirkulationsapparates, so das Bronchialasthma, das Heufieber einerseits, die Arteriosklerose andererseits, von den Stoffwechselkrankheiten die „unheimliche Trias“ Diabetes, Gicht, Fettsucht.

Zur Charakterisierung dieser Gruppe von Krankheitsanlagen sollen einige Sätze von Martius folgen:

„Gemeinsam ist ihnen allen die offensichtliche Notwendigkeit der Konkurrenz äußerer und innerer Momente zu ihrer Entstehung“. „Die angeborene Anlage ist derart ausgesprochen, daß in offensichtlicher Weise schon solche äußere Einflüsse krankmachend wirken, die an sich, d. h. für das Mittelmaß der Widerstandsfähigkeit unschädlich sind“.

Die von Edinger als „Aufbrauchkrankheiten“ des Nervensystems bezeichneten Systemerkrankungen des Zentralnervensystems (Tabes, spastische Spinalparalyse, die amyotrophischen Erkrankungen von Rückenmark und Oblongata, die kombinierte Strangsklerose beruhen auf einer spezifischen, in der Anlage gegebenen Gewebsschwäche, wobei nicht eine bestimmte hypothetische Giftwirkung, sondern „die Funktion unter dem Einfluß des Giftes oder der Schädlichkeit die Krankheit schafft“. Ob ein besonderer toxischer Einfluß (Lues bei Tabes, Blei bei Radialislähmung der Anstreicher, die die Extensoren des Armes funktionell stark beanspruchen) außer der angeborenen Anlage zum Ausbruch der Krankheit nötig ist, muß die Beobachtung des Einzelfalls ergeben.

Nierenerkrankungen: wenn auch viele scheinbar „von selbst“ entstandene Nephritiden auf exogene Schädlichkeiten zurückzuführen sind, so ist doch bei jeder Nephritis das konstitutionelle Moment im Spiel (Strümpell), besonders gewisse, verhältnismäßig jugendliche Fälle von genuiner Schrumpfniere sind nach Strümpell und Martius als typische Aufbrauchkrankheit aufzufassen.

Die Trias Diabetes, Gicht, Fettsucht ist alternierend vererbbar (Ebstein), diese Krankheiten lassen sich nach Martius als „allgemeine Erkrankungen des Protoplasmas mit vererbbarer Anlage“ zusammenfassen. Sie können vererbt werden, brauchen aber nicht regelmäßig von den Eltern auf die Nachkommen überzugehen (Ebstein). Dies ist auf Grund der Mendelgesetze ohne weiteres klar, da es sich vermutlich um polygene Merkmale handelt. Hierfür spricht auch die verschiedene Schwere der Erkrankung besonders beim Diabetes mellitus, der alle Übergänge von der alimentären Glukosurie bis zum schwersten Krankheitsbild (schwerer tödlicher Kinderdiabetes) aufweist.

VI. Krankheiten auf konstitutionellem Boden mit obligator exogener Auslösung (Infektionskrankheiten). Hierher gehören meines Erachtens wohl auch die Tumoren. Die Disposition zu Masern, Pocken vererbt sich regelmäßig weiter, auch wenn jede Generation durch Überstehen der Erkrankung eine individuelle Immunität erwerben kann. Die

erbte Empfänglichkeit für eine bestimmte Infektion kann also generell sein. Dies gilt nicht für andere Infektionen z. B. die Tuberkulose. „Die vererbte Anlage zur Tuberkulose besteht nicht in einer einheitlichen „Tuberkulosedeterminante“, sondern in einem Komplex von Eigenschaften (cf. Bauer, Konstitutionstypen und Tuberkulose), die unter sich äußerst variabel sind. Daher die klinisch immer wieder auffallenden, ungeheueren Differenzen in der Empfänglichkeit für die Tuberkulose und im Verlauf dieser Krankheit“. Diese letzte Gruppe von Erkrankungen (die Infektionskrankheiten), bei der niemals die Anlage allein zur Krankheit sich entwickelt, sondern bei der es stets zur Auslösung des krankhaften Prozesses eines äußeren Anstoßes bedarf, ist nach Martius „vielleicht die wichtigste, aber auch umstrittenste von allen Konstitutionskrankheiten“. Allgemein gilt hier der von Martius zuerst betonte Satz: „Infektion und Erkrankung sind keineswegs sich deckende Begriffe“. „Die individuelle, angeborene Disposition zu Infektionskrankheiten ist nach Martius eine „positive, der experimentalen Forschung zugängliche Eigenschaft des Organismus: sie stammt aus dem Erbe der Vorfahren und ist darum selbst übertragbar.“

Brugsch bespricht neuerdings eingehend die Bedeutung der Vererbung für den Habitus und für die „Konstitutionsanomalien“ in seinem Sinne, d. h. die ererbten, intrauterin und in der Entwicklungsperiode erworbenen Abweichungen von der normalen Reaktionsfähigkeit.

Hinsichtlich der Habitusformen stellt Brugsch fest:

Die Körperlänge (Hoch-, Mittel- und Kleinwuchs) ist in hohem Grade durch Vererbung bestimmt. Eine Steigerung der Körperlänge durch Überernährung ist nicht möglich, wohl aber eine Beeinträchtigung der Körperlänge unter das Maß der keimplasmatischen Anlage durch Unterernährung (durch vorübergehende Unterernährung aber ebenfalls nur vorübergehend).

Die Breitenausdehnung des Habitus (Eng-Normal-Weitbrüstigkeit) ist ebenfalls deutlich erblich bestimmt, indessen „mit der Erweiterung, daß durch geeignete äußere Beeinflussung in der Jugend die Engbrüstigkeit zur Normal- bezw. Weitbrüstigkeit entwickelt werden kann, sofern nicht gewisse innere Bedingungen des Organismus diese Entwicklung unmöglich machen“. Letzterer Faktor ist die Hypoplasie des Herzgefäßsystems. Diese ist im prägnanten Sinne nicht durch Vererbung bestimmt. Sie ist bedingt durch primäre Keimschädigung (Intoxikationen und Infektionen der Eltern besonders der Mutter), wobei das Keimplasma in dem Sinne geschädigt wird, daß daraus die Hypoplasie des Gefäßsystems resultiert, oder durch ungünstige materne Einflüsse auf den Fötus oder spätere ungünstige Einflüsse.

Ist Engbrüstigkeit kongenital mit Hypoplasie des Herzgefäßsystems kombiniert, so kann die Engbrüstigkeit später nicht mehr durch äußere Einflüsse ausgeglichen werden. Diese Kombination ist in den Ahnentafeln nur anzutreffen, wo die somatischen Verhältnisse der Mutter zur Zeit der Gravidität schlechte sind.

Der „paralytische Thorax“ gehört zur Gruppe der Engbrüstigkeit,

er stellt das Extrem dieser Gruppe dar; er kann durch Vererbung, durch Keimschädigung oder interkurrente Krankheiten in den Entwicklungsjahren entstanden sein; der Vererbungsfaktor kann aber in der Entwicklungsperiode ausgeglichen werden, sofern Hypoplasie des Herzgefäßsystems dies nicht ausschließt.

Der Thorax phthisicus, der durch eine Verkümmerung der oberen Brustapertur durch rudimentäre Entwicklung des 1. Rippenpaares oder durch Skoliose der oberen Brustwirbelsäule entsteht, ist schwieriger zu beurteilen, da seine Genese nicht einheitlich ist. Hier liegen nach Brugsch spezielle ontogenetische Bildungsanomalien vor, die Beziehungen zu allgemein-phylogenetischen Bildungsanomalien haben. In diesem Sinne ist der Thorax phthisicus als „Mißbildung" zu betrachten und muß wie jede blastogene Hemmungsbildung beurteilt werden. „Bei der außerordentlichen Seltenheit des echten Thorax phthisicus, vor allem aber der Schwierigkeit einwandfreier Diagnosen dieses, ist es nicht verwunderlich, wenn wir über kein Vererbungsmaterial verfügen."

Als vererbbare Mißbildungen (Organisationsanomalien) führt Brugsch an:

Polydaktylie,
Hyperdaktylie,
Brachydaktylie,
Ankylose der Fingergelenke,
Syndaktylie,
multiple Wachstumsexostosen,
überzählige Wirbel,
überzählige Rippen,
Polymastie,
Hasenscharte (nicht durchgehend vererbbare Mißbildung),
Hypospadie,
abnorme Pigmentierungen der Haut,
abnorme Behaarungen,
Anomalien der Haut (Keratoma plantare et palmare),
Epidermolysis bullosa hereditaria (einfache Form),
angeborener Star, Kolobom des Nervus opticus,
Distichiasis,
erbliche Ophthalmoplegie,
ovale oder excentrische Pupille,
Asymmetrie der Irisfärbung,
Anomalien des äußeren Ohres,
familiäre Splenomegalie.

Als vererbbare Konstitutionsanomalien:

Daltonismus (Rotgrünblindheit),
Hemeralopie (Nachtblindheit),
Hämophilie,
Myotonia congenita,
neurotische Muskelatrophie,

spastische Spinalparalyse,
hereditäre Ataxie,
Chorea hereditaria,
familiäre Myoplegie,
hereditärer Tremor,
manisch-depressives Irresein,
Zystinurie,
kongenitaler familiärer Ikterus.

„Während für die oben genannten Formen ein positives genealo- ·isches Material hinsichtlich der Vererbbarkeit der Konstitutions- nomalien vorliegt, ist für die nun folgenden die Frage der Vererbung chwieriger zu beantworten, nicht sowohl wegen der Seltenheit des Iateriales, sondern vor allem in Hinsicht auf die Tatsache, daß z. B. ie Gicht erst in einer späteren Lebensperiode auftritt und der here- itäre Faktor — ebenso wie z. B. beim Diabetes — dann eine viel- icht nur sehr geringe Rolle zu spielen braucht, während die äußeren 'aktoren in erster Linie maßgeblich für die Entwicklung der Krank- eit gewesen sind:

Gicht,
Diabetes,
konstitutionelle Fettsucht (gewisse Formen),
vorzeitige Atherosklerose,
Hyperthyreoidismus,
Labilität des vegetativen,
des animalen Nervensystems."

Diese Zusammenstellung ist nach Brugsch noch keine vollständige; e ist im einzelnen auch noch nicht genealogisch begründet: „eine ammlung und Sichtung dieses Materials muß der Zukunft überlassen leiben". Trotz gegebener Vererbung braucht die Konstitutionsanomalie icht schon kongenital in Erscheinung zu treten, ferner kann zwar die onstitutionsanomalie vorhanden sein, sie wird aber erst durch äußere edingungen als Krankheit manifest. „Auf diese Weise sind wir zur infügung eines Hilfsbegriffes gezwungen, indem wir sagen; die nicht anifeste Konstitutionsanomalie ist die Diathese; ist sie nicht erkenn- ar, obwohl sie als vorhanden angenommen werden muß, so heißt ie latent."

Plate bespricht in seiner Vererbungslehre die Vererbungserscheinungen m Menschen, aber „nur soweit, als die Beobachtungen ausreichen, um ine Analyse im Geiste der modernen Erblichkeitsforschung zu ermög- ichen". Er führt infolgedessen einerseits manche Krankheitsanlagen, ie allgemein als erblich anerkannt werden, nicht an, andererseits muß r, um mancherlei Unstimmigkeiten in den Stammbäumen zu erklären, fters Hilfshypothesen aufstellen. Meines Erachtens sind aber diese Versuche Plates sehr anerkennenswert und durchaus den Gedanken- gängen verwandt, welche auch in der experimentellen Forschung zur Erklärung der Tatsachen herangezogen werden müssen und z. T. schon

experimentell gestützt sind. Martius geht in diesem Punkte meines Erachtens in der Skepsis zu weit. Plate teilt die pathologischen Merkmale auf Grund des Mendelismus in dominante, recessive und geschlechtsabhängige ein. Nach einer Übersicht über die Vererbung nicht pathologischer Variationen führt er zunächst die Mißbildungen an, die z. T. genau nach Mendelschen Proportionen vererbt werdeu (Brachydaktylie, Polydaktylie, Hypospadie, Zwergwuchs durch Achondroplasie u. a.). Zu den dominanten Krankheiten rechnet Plate mehrere Erkrankungen der Haut (Neurofribromatose), das akute umschriebene Ödem (vom Standpunkt der inneren Medizin eine vasomotorisch-trophische Neurose), die Porokeratosis, Epidermolysis hereditaria bullosa, Keratoma palmare et plantare, Ichthyosis vulgaris, Psoriasis, Epheliden, Xanthoma, multiple Teleangiektasie, Monolithrix, Hypotrichosis). Das zu erwartende Zahlenverhältnis ist für mehrere dieser Erkrankungen nachgewiesen worden. Innere dominante Krankheiten sind: Diabetes insipidus, Diabetes mellitus. „Der Diabetesfaktor ist wahrscheinlich auch bei Fettsucht und bei Gicht vorhanden, denn diese 3 Stoffwechselkrankheiten werden häufig in derselben Familie beobachtet. Zukünftige Forschungen werden darauf zu achten haben, ob immer derselbe Faktor vorhanden ist, welcher aber je nach dem korrelativen Einfluß anderer Erbeinheiten sich verschieden manifestiert.“ Meines Erachtens ist der Diabetes mellitus komplex verursacht, wie auch Haecker meint; hierfür spricht einerseits das unregelmäßige Verhalten bei der Vererbung, andererseits die Steigerung der Erkrankung durch Belastung von beiden Seiten, wie man es bei polymeren Artmerkmalen sieht.

Zystindiathese, Alkaptonurie, Pentosurie, welche ebenso wie der Diabetes mellitus vorwiegend Männer befallen; erbliche Gelbsucht.

Nervenkrankheiten: erbliche Rückbildungen der Gesichts- und anderer Muskeln, hereditäres Zittern, Muskeldystrophie, hereditäre Ptosis, Nervendegenerationen mit Ataxie, Huntingtonsche Chorea, Thomsensche Myotonie. „Ob diese Krankheiten sich in ihrer Erblichkeit der Mendelschen Regel angliedern lassen, ist noch nicht untersucht worden.“

Asthma bronchiale, chronisches hereditäres Ödem der Beine.

Augenkrankheiten: Star, Glaukom, Retinitis pigmentosa, Aniridie, dominante stationäre Hemeralopie, dominanter Nystagmus.

Zu den recessiven Mißbildungen gehört nach Plate die Luxatio coxae congenita, der echte Zwergwuchs, Hypotrichosis (kommt also nicht nur dominant vor).

Recessive Krankheiten: Retinitis pigmentosa (kommt typisch dominant und typisch recessiv vor), hereditäre Taubheit, Epilepsie und Schwachsinn. „Auf die echten Geisteskrankheiten wage ich die Mendelsche Analyse noch nicht auszudehnen.“ Friedreichsche Ataxie, Xeroderma pigmentosum.

Geschlechtsabhängige Vererbung von Krankheiten.

Manche Krankheiten befallen *überwiegend* das eine Geschlecht (z. B. Zuckerkrankheit das männliche); worin diese Disposition des einen Geschlechtes besteht, ist noch nicht zu entscheiden. Ferner zeigt sich die Geschlechtsabhängigkeit darin, daß eine Krankheit *immer oder fast immer* das eine Geschlecht befällt. Auch hier lassen sich dominante und recessive Krankheitszustände unterscheiden.

Zu den recessiven geschlechtsabhängigen Krankheiten rechnet *Plate* einen Stammbaum von Farbenblindheit und einen von Hämophilie; in beiden Fällen erkrankten nur Frauen. Es handelt sich um höchst seltene Ausnahmeerscheinungen, weil diese beiden Krankheiten für gewöhnlich dominant sind.

Die beiden Stammbäume zeigen eine typische Übereinstimmung: es wird immer nur das weibliche Geschlecht befallen; von diesem sind sämtliche Individuen krank und vererben die Krankheit direkt von Generation zu Generation. Die Erklärungsversuche sind bei *Plate* nachzusehen.

Dominante geschlechtsabhängige Krankheiten.

„Hierher gehören gewisse Formen der Muskelatrophie, die Hemeralopie, die Hämophilie und die Farbenblindheit mit Ausnahme der recessiven Form, der erbliche Nystagmus (Augenzittern ohne Kopfbewegung) und die Neuritis optica (Lebersche Krankheit). Allen diesen Leiden ist gemeinsam, daß sie fast nur bei Männern auftreten, aber nicht von dem kranken Vater, sondern von der äußerlich anscheinend gesunden Mutter vererbt werden. Die Mutter ist also die Überträgerin, der ‚Konduktor' der Krankheit, und deshalb habe ich (1911) diesen Übertragungsmodus als ‚gynephore Vererbung' zusammengefaßt, um eine kurze Bezeichnung zu haben." *Merzbacher* (1909) hat 19 Stammbäume der obigen Krankheiten zusammengestellt, von denen *Plate* einen für Muskelatrophie und zwei für Hämophilie wiedergibt. „Charakteristisch für dieselben ist: 1. es werden mit verschwindenden Ausnahmen nur Männer befallen. 2. Wenn solche kranke Männer gesunde nichtverwandte Frauen heiraten, so sind sämtliche Kinder gesund. 3. Wenn die gesunden Töchter aus einer solchen Ehe einen gesunden Mann aus einer nicht belasteten Familie heiraten, so tritt die Krankheit wieder bei der Hälfte der Söhne hervor. Das Paradoxe ist also, daß kranke Väter gesunde Kinder haben, während gesunde Mütter kranke Söhne bekommen." In Fällen, in welchen ein kranker Vater einen kranken Sohn hat, lag meist Verwandtenehe (Heirat der Kusine, mit latenter Anlage) vor, und in solchen Fällen treten auch vereinzelt kranke Frauen auf. Kranke Frauen können aber natürlich auch ohne Inzucht entstehen, wenn zufällig ein kranker Mann und eine Frau mit latenter Krankheitsanlage die Ehe schließen. Wenn eine kranke Frau einen gesunden Mann heiratet, so sind alle Söhne krank und vermutlich enthalten alle Töchter die Krankheitsanlage.

Die gynephore Vererbung läßt sich durch die Annahme erklären, daß der Krankheitsfaktor irgendwie an das geschlechtsbestimmende Chromosom gebunden ist und zwar, daß er epistatisch ist über ein einziges X-Chromosom (beim ♂), aber dagegen von 2 X-Chromosomen (beim ♀) verdeckt ist. Ist er dagegen bei einem weiblichen Individuum bei beiden X-Chromosomen vorhanden, also zweifach, so ist er auch hier epistatisch; es ist also beim Manne die Krankheit manifest, wenn das X-Chromosom mit einem Krankheitsfaktor verbunden ist. Bei der Frau ist die Krankheit latent, wenn nur ein X-Chromosom mit einem Krankheitsfaktor vorhanden ist, dagegen manifest, wenn jedes X-Chromosom mit einem Krankheitsfaktor verbunden ist. Diese von Wilson in folgendem Schema (Fig. 10) gegebene Erklärung sagt mir am meisten zu; auch Goldschmidt stimmt ihr bei, wenn er auch unverständlicherweise den Krankheitsfaktor als rezessiv bezeichnet.

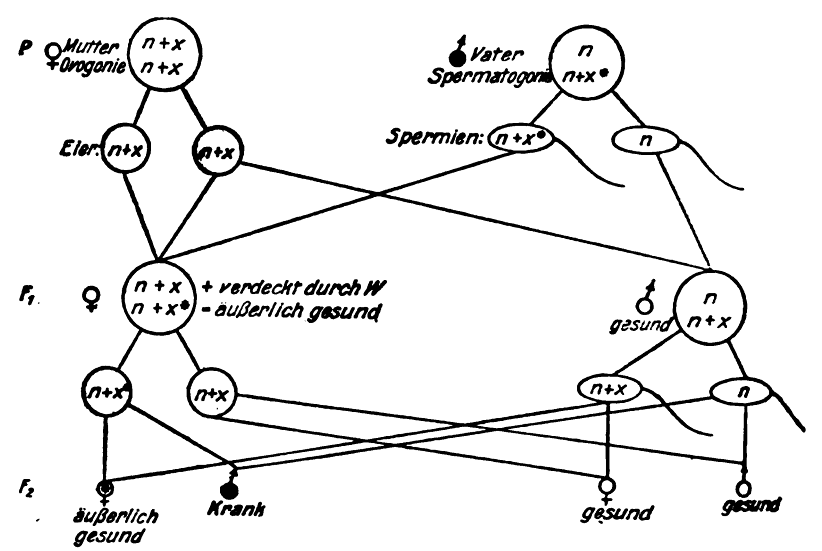


Fig. 10. Erklärung der Hämophilie (gynephoren Vererbung) nach Wilson (1911 von Plate etwas verändert. n Autochromosomen, x Geschlechtschromosom, in welchem die Krankheitslage * sitzt. W Faktor für Weiblichkeit (aus Plate

Dies läßt sich auch klar durch die früher erwähnte Schreibweise ausdrücken, wobei X_k das mit dem Krankheitsfaktor verbundene Geschlechtschromosom bezeichnet:

♂ (MA) (MA) (fg + X) (fg) = gesunder Mann.
„ (MA) (MA) (fg + X_k) (fg) = kranker Mann.
♀ (MA) (MA) (fg + X) (fg + X) = gesunde Frau.
„ (MA) (MA) (fg + X_k) (fg + X) = latent kranke Frau.
„ (MA) (MA) (fg + X_k) (fg + X_k) = manifest kranke Frau.

Das Verhalten der Vererbung läßt sich hieraus ohne weiteres ableiten, wenn man die Gameten, wie schon früher angegeben, für sich

aufschreibt und je nach den entsprechenden Individuen miteinander vereinigt. Die sämtlichen, oben genannten Möglichkeiten der Vererbung, die bisher tatsächlich beobachtet wurden, lassen sich so verstehen.

Nimmt man die von Plate vorgenommene Einteilung der vererbbaren Krankheiten in dominante, recessive und geschlechtsabhängige an, so müßte man als letzte Gruppe noch die Diathesen als komplex verursachte Erkrankungen hinzufügen, bei denen aus schon angegebenen Gründen eine regelmäßige Vererbung durch die genealogische Methode nicht nachweisbar ist.

Überblicken wir die Resultate, die die noch junge Wissenschaft der Vererbungsforschung in ihrer Anwendung auf die innere Medizin bereits gezeitigt hat, so steht jetzt schon fest, daß die Vererbungslehre in der allgemeinen Pathologie die Grundlage zur Erforschung des endogenen Krankheitsmomentes schafft, und daß sie in der speziellen Pathologie bereits manche neue Tatsachen aufgedeckt hat, wenn auch die klaren Gesetzmäßigkeiten der experimentellen Forschung nur vereinzelt bis jetzt festgestellt sind. Der Erfolg der bisherigen Bemühungen besteht in der lebhaften Anregung auf allen Gebieten und in der neuen Fragestellung, was bei der Kürze des Bestehens und bei der Schwierigkeit dieser Forschungsrichtung selbstverständlich ist.

Ein neues, weites und mühevolles Gebiet breitet sich vor der künftigen Forschung aus. Jetzt heißt es Beobachtungen sammeln. Die nächstliegenden Ziele der Forschung seien kurz angedeutet: am Einzelfall Feststellung seiner Konstitutionsanomalien mit Hilfe der erwähnten Methoden und des ganzen künftigen Rüstzeuges zum Nachweis von Funktionsstörungen latenter und manifester Art, von morphologischen Veränderungen; die Beziehungen der einzelnen Konstitutionsanomalien zueinander und zu den Manifestationen der vorliegenden Erkrankung; womöglich Untersuchung auch der Eltern und Geschwister auf Konstitutionsanomalien und Vergleichung der Befunde, um Gesetzmäßigkeiten hinsichtlich der Vererbung zu finden; die Abhängigkeit der Konstitutionsanomalien von äußeren Einflüssen, vom Lebensalter. Am genealogischen und statistischen Material die genaue Analyse der Vererbung, insbesondere die Feststellung, ob und inwieweit das endogene Moment einer Erkrankung auf Vererbung beruht und wie der Mechanismus der Vererbung ist, ob die Krankheit auf einen oder mehrere, eventuell korrelativ verknüpfte Erbfaktoren zurückzuführen ist. So läßt sich von dem Zusammenarbeiten der experimentellen Pathologie und der Vererbungsforschung eine gegenseitige Förderung beider Gebiete erwarten.

Die Bedeutung der Vererbungsforschung für die Therapie besteht in der Beeinflußbarkeit krankhafter Anlagen durch äußere Reize, wobei die spezifische Übung bzw. Schonung eine hervorragende Rolle spielt, und in der Beurteilung der Grenzen der Therapie. Ich halte es für wahrscheinlich, daß mit dem Fortschritt der Vererbungslehre auch die Therapie um manchen wertvollen Besitz bereichert wird. Allerdings liegt eine gewisse Skepsis gegenüber allzu hochgespannten Erwar-

tungen nahe, da wir ja nie die wirkliche Ursache einer erblichen Erkrankung beseitigen können. Doch zeigen z. B. die Erfolge beim Diabetes mellitus zur Genüge, wie dankbar die Behandlung konstitutioneller Erkrankungen sein kann. Ungleich wichtiger als die Therapie ist die Prophylaxe, d. i. die Verhinderung der Fortpflanzung krankhafter Anlagen. Das Bestreben, die krankhaften Erbfaktoren aus der menschlichen Population zu beseitigen, ist zwar Sache einer künftigen rassehygienischen Gesetzgebung, doch kann und soll der Arzt auch jetzt schon an diesem idealen Ziele mitarbeiten, wenn er als Berater bei der Gattenwahl und anderen, mit der Fortpflanzung zusammenhängenden Fragen zugezogen wird.

IX. Das chemische Gleichgewicht im menschlichen Harn.

Von

Rudolf Kohler-Berlin.

Inhalt.

Literatur.

1. **Aschoff**, Histologische Untersuchungen über die Harnsäure-Ablagerungen Verhandl. d. Deutschen path. Gesellsch. 2. Tagung Meran 1900.
2. — Über Konkrementbildungen. Estratto dagli Atti del I° Congresso internazionale dei Patologi. Torino 1912. S. 1.
3. **Baumgarten**, Harnsaures Natron in durchsichtigen Kügelchen erscheinend Ann. d. Chem. u. Pharm. 117. 1861. S. 106.
4. **Bechhold** und **Ziegler**, Vorstudien über Gicht. Biochem. Zeitschr. 20. S. 1[illegible] 24. S. 146.
5. **Bence-Jones**, On the Composition of the Amorphious Urate Deposits in Healthy Urine. Journ. of the Chemical Society 1862. 15. S. 201.
6. **Bensch** und **Allan**, Über die neutralen Salze der Harnsäure. Ann. d. Chem. u. Pharm. 65. S. 181.
7. **Binswanger**, Pharmacologische Würdigung der Borsäure, des Borax und anderer borsaurer Verbindungen in ihrer Einwirkung auf den Organismus. München 1841.
8. **Determeyer**, Die Lösungsbedingungen der Harnsäure im Harn. Berliner klin. Wochenschr. 1907. S. 544.
9. **Ebbecke**, Über Ausscheidung nichtdialysabler Stoffe durch den Harn unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Biochem. Zeitschr. 12. S. 485 ff.
10. **Ebstein** und **Nicolaier**, Über die künstliche Darstellung von harnsauren Salzen in Form von Sphärolithen. Virchows Arch. 123. S. 371.
11. — Die Natur und Behandlung der Harnsteine. Wiesbaden 1884.
12. — und **Nicolaier**, Über die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen. 1891
13. **Freund**, Über eine Methode zur Bestimmung von einfachsaurem Phosphat neben zweifachsaurem Phosphat im Harn. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 18[illegible] Nr. 38. S. 689.

14. Friedenthal, Über die Reaktion des Blutserums der Wirbeltiere und die Reaktion der lebendigen Sustanz im allgemeinen. Zeitschr. f. allg. Physiol. 4. 1904. S. 44.
15. Gudzent, Physikalisch-chemische und chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure in Lösungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 60. 1909. S. 25.
16. — Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der harnsauren Salze in Lösungen. Ebenda. 56. 1908. S. 150 und 60. 1909. S. 38.
17. — Zur Frage der Anomalie der Harnsäurelöslichkeit (kolloide Harnsäure). Ebenda. 89. S. 253.
18. — Physikalisch-chemisches Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze im Blut. Ebenda. 63. 1909. S. 455.
19. — Kritische Bemerkungen zu der Arbeit „Vorstudien über Gicht" von Bechhold und Ziegler. Biochem. Zeitschr. 28. S. 275.
20. Henderson, Zur Kenntnis des Ionengleichgewichts im Organismus. III. Messungen der normalen Harnacidität. Ebenda. 24. 1910. S. 40.
21. — und Spiro, Basen und Säuregleichgewicht im Harn. Ebenda. 15. 1909. S. 105.
22. — Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren im tierischen Organismus. Ergebn. d. Physiol. 8. 1909. S. 254.
23. Hindhede, Untersuchungen über den Einfluß einiger Nahrungsmittel auf die Löslichkeit der Harnsäure. Skandinavisches Arch. f. Phys. 26. 1912. S. 384.
24. His und Paul, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 31. S. 1 ff.
25. — Die harnsauren Ablagerungen des Körpers und die Mittel zu ihrer Lösung. Therap. d. Gegenw. 1901. S. 434.
26. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. II. Aufl. Leipzig 1906. S. 158.
27. — Die Acidität des Harns vom Standpunkt der Ionenlehre. Beitr. z. chem. Physiol. (Hofmeister). 3. 1903. S. 525.
28. de Jager, Über die Bedeutung der Harnacidimetrie. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffwechsels 1908 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 55. 1908. S. 481.
29. Johns, Über die Löslichkeit der Harnsäure in Salzlösungen. Arch. d. Pharm. 221. 1883. S. 511.
30. Kleinschmidt, Die Harnsteine, ihre Physiographie und Pathogenese. Vorwort von Aschoff. Berlin 1911.
31. Klemperer, Beiträge zur Erklärung harnsaurer Niederschläge im Urin. Zeitschr. f. phys. u. diät. Therap. 5. 1901. S. 48.
32. — Untersuchungen über die Lösungsverhältnisse der Harnsäure im Urin. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1902. S. 219.
33. — Über Entstehung und Verhütung der oxalsauren Niederschläge im Urin. Berl. klin. Wochenschr. 1901. S. 1289.
34. Kohler, R., Zur Frage der Quadriurate. I. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 70. 1911. S. 360.
35. — — II. Mitteilung. Ebenda. 72. 1911. S. 169.
36. — Weitere Untersuchungen über Komplexbildung in Lösungen von Harnsäure und harnsauren Salzen. Ebenda. 88. 1913. S. 259.
37. — Untersuchungen über die „übersättigten" Lösungen der Harnsäure und ihrer Salze. Zeitschr. f. klin. Med. 78. S. 1.
38. — Die Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure im Harn. Verhandl. XXXI. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. S. 595.
39. — Die Ausfallsbedingungen der Urate in tierischen Flüssigkeiten. Zeitschr. f. klin. Med. 87. Heft 3 bis 4.
40. — Die Ausfallsbedingungen der freien Harnsäure in tierischen Flüssigkeiten. Ebenda. 87. Heft 5 bis 6.

41. Kohler, R., Über den Einfluß adsorbierbarer (besonders kolloidaler) Stoffe auf den Ausfall der Harnsäure und ihrer Salze aus übersättigter Lösung. Ebenda. 88. Heft 1 bis 2.
42. Kohlrausch und Holborn, Leitvermögen der Elektrolyte. Leipzig 1898.
43. Lichtwitz, Untersuchungen über die Kolloide im Urin. I. Mitteilung: Über Kolloide im normalen menschlichen Urin. Zeitschr. f. physiol. Chem. 61 S. 112.
44. — Über Beziehung der Kolloide zur Löslichkeit der Harnsäure und harnsaurer Salze. Ebenda. 64. S. 144 ff.
45. — Über die Bedeutung der Kolloide für die Konkrementbildung und die Verkalkung. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 704.
46. — Bemerkungen zu der Mitteilung von H. Schade und E. Boden: „Über die Anomalie der Harnsäurelöslichkeit". Zeitschr. f. physiol. Chem. 84. S. 416.
47. — Über die Bildung der Harn- und Gallensteine. Berlin 1914.
48. Lieblein, Über die Bestimmung der Acidität des Harns. Zeitschr. f. physiol. Chem. 20. S. 52.
49. Lipowitz, Versuche und Resultate über die Löslichkeit der Harnsäure. Ann. d. Chem. u. Pharm. 38. S. 348.
50. Marc, Über Krystallisation aus wäßrigen Lösungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 61. S. 385. 67. S. 470. 68. S. 104. 73. S. 685. 75. S. 710. 79. S. 71.
51. Michaelis, L., und Rona, P., Elektrochemische Alkalinitätsmessungen an Blut und Serum. Biochem. Zeittchr. 14. S. 476 und 18. 1909. S. 317.
52. — Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden (Urban und Schwarzenberg) 1911. S. 500.
53. — und Garmendia, Die zweite Dissoziationskonstante der Phosphorsäure. Biochem. Zeitschr. 67. 1914. S. 431.
54. — und Rona, Die Dissoziationskonstante der Kohlensäure. Ebenda. 67. 1914. S. 182.
55. Moritz, Über Aciditätsbestimmungen in Flüssigkeiten, welche neben Phosphorsäure Salze alkalischer Erden enthalten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 80 1904. S. 409.
56. — Über den Einschluß von organischer Substanz in den krystallinischen Sedimenten des Harns, besonders denen der Harnsäure. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med 1896. S. 323.
57. Mörner, Einige Beobachtungen über die Verbreitung der Chondroitinschwefelsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 20. S. 357.
58. Nernst. Theoretische Chemie. 5. Aufl. Stuttgart 1907. S. 360.
59. Neubauer, O., und Meyer, E., Diskussionsbericht. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 28. 1911. S. 160.
60. Neubauer-Huppert, Lehrbuch der Analyse des Harns. 11. Aufl. 1913.
61. Ord, On the Influence of Colloids upon Crystalline Form and Cohesion. London 1879.
62. Ott, Über einige die Phosphate des Harns betreffende Verhältnisse. Zeitschr. f. physiol. Chem. 10. 1886. S. 1.
63. Pfeiffer, Zur Ätiologie und Therapie der Harnsäuresteine. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1886. S. 444.
64. Pons, Quantitative Untersuchungen über die Ausscheidung der Chondroitinschwefelsäure. Hofmeisters Beitr. 9. S. 393.
65. Prout, William, Analysis of the excrements of the Boa Constrictor. Ann of Philosophy. 5. 1815. S. 413.
66. v. Rhorer, Die Bestimmung der Harnacidität auf elektrometrischem Wege. Pflügers Arch. 86. 1901. S. 586.
67. Ringer, Zur Acidität des Harns. Zeitschr. f. physiol. Chem. 60. 1909. S. 341
68. — Über die Bedingungen der Ausscheidung von Harnsäure und harnsauren Salzen aus ihren Lösungen. Ebenda. 67. 1910. S. 332.
69. — Notiz zur Frage der Quadriurate. Ebenda. 75. S. 13 ff.
70. — und Schmutzer, Zur Frage der Quadriurate. Ebenda. 82. S. 209.

71. Ritter, Über die Bedingungen für die Entstehung harnsaurer Sedimente. Zeitschr. f. Biol. 35. 1897. S. 155.
72. Roberts, On the Chemistry and Therapeutics of Uric Acid. Gravel and Gout. London 1892.
73. Sasaki, Bestimmung der nicht dialysablen Stoffe des Harns. Hofmeisters Beitr. 9. S. 386.
74. Savaré, Der Gehalt des Frauenharns an adialysablen Stoffen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Ebenda. 9. S. 401.
75. — Über die giftigen Bestandteile des Harns bei Eklampsie. Ebenda. 9. S. 71.
76. Schade, Beiträge zur Konkrementbildung. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 3 und S. 77. 1911. S. 723.
77. — und Boden, Über Anomalie der Harnsäurelöslichkeit (kolloide Harnsäure). Zeitschr. f. physiol. Chem. 83. 1913. S. 347.
78. — Weitere Untersuchungen über kolloide Harnsäure (nach Versuchen in Gemeinschaft mit E. Boden). Verhandl. XXXI. Kongr. f. inn. Med. 1914.
79. Scheube, Archiv der Heilkunde. 17. 1876. S. 185.
80. v. Schilling, Über die Verbindung von Harnsäure mit Lithion. Ann. d. Chem. u. Pharm. 122. S. 241.
81. Schreiber, Über die sogenannten Schatten der Harnsäurekrystalle. Virchows Arch. 153. 147.
82. Stadelmann, Über die Ursache der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Dialetes mellitus und des Coma dialeticum. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 17. 1885. S. 433.
83. Tunnicliffe und Rosenheim, Contribution to our knowledge of Uric acid Salts. Lancet 1900. S. 1708.
84. Voit und Hofmann, Berichte der Kgl. Bayer. Akademie der Wissenschaften 1867. S. 279.
85. — — — Zeitschr. d. analyt. Chem. 7. S. 397.
86. Zerner, Über die chemischen Bedingungen für die Bildung von Harnsäuresedimenten. Wiener klin. Wochenschr. 1893. Nr. 15. S. 272.

Einleitung.

Unter der Lösung eines Stoffes in einem flüssigen Medium versteht man den Zustand seiner allerfeinsten Zerteilung in dem Medium. Die kleinsten Teilchen können elektrisch neutral sein und heißen dann Moleküle oder diese spalten sich nochmals in elektrisch geladene Ionen, positiv geladene Kationen und negativ geladene Anionen. Diese Spaltung wird mit Dissoziation bezeichnet. Sie kann so weit gehen, daß fast die ganze Menge des gelösten Stoffs in der Lösung in Ionen aufgeteilt ist. Sie kann andrerseits auch den Wert 0 annehmen. Die Größe der Dissoziation des gelösten Stoffes in einem flüssigen Medium ist deshalb von so großer Bedeutung, weil die chemische Wirksamkeit von der Größe des ionisierten Anteils abhängt. Am bekanntesten ist dies bei den Säuren, deren Aktivität auf der Anwesenheit der H-Ionen beruht. Eine Säure, deren Dissoziation in einer Lösung eine sehr weitgehende ist, die also viele H-Ionen abspaltet, hat eine große chemische Wirksamkeit, eine große Affinität und wird deshalb eine „starke Säure" genannt. Während nun die verschiedenen Säuren in bezug auf die Größe ihrer Dissoziation sehr variieren, zeichnen sich andere ebenfalls gleichartig ge-

bildete Stoffe in Lösung dadurch aus, daß sie unter sonst gleichen Umständen auch gleichweit gespalten sind, so z. B. die aus einwertigen Radikalen gebildeten Salze.

Treten nun mehrere gelöste Stoffe in einem flüssigen Medium zusammen, so rivalisieren sie quasi miteinander. Es treten Verschiebungen in der Verteilung zwischen Molekülen und Ionen ein, bis sich schließlich ein Zustand herausgestellt hat, bei dem jeder Stoff den seiner chemischen Fähigkeit entsprechenden Platz einnimmt. Man sagt dann, die Stoffe befinden sich in der Lösung im chemischen Gleichgewicht. Entsprechend der Tatsache, daß die chemische Fähigkeit (die Affinität) eines jeden der anwesenden Stoffe von der Masse seiner Ionen abhängt, wird dieses Gleichgewicht reguliert durch das Massenwirkungsgesetz. Für jeden der anwesenden Stoffe läßt sich eine Gleichung nach dem Typus aufstellen

$$\overset{+}{a} \cdot \overset{-}{b} = c \cdot k$$

worin $\overset{+}{a}$ und $\overset{-}{b}$ die Ionen, c die neutralen ungespaltenen Moleküle und k eine dem Stoff eigene Konstante bedeutet.

Da diese Konstante das Verhältnis zwischen Ionenprodukt und undissoziiertem Anteil des Körpers in Lösung angibt, demnach ein Maß für die Ionisierung des betreffenden Stoffs darstellt, heißt sie die Dissoziations- oder Ionisierungskonstante. Sie ist also die für die Affinität maßgebende Größe. Kennt man die Dissoziationskonstanten der verschiedenen gelösten Stoffe, so läßt sich das chemische Gleichgewicht berechnen, d. h. man kann voraussehen, welcher Anteil eines jeden Stoffes undissoziiert, welcher dissoziiert ist.

Die Größe des undissoziierten Anteils beansprucht nun unter Umständen ein ganz beonderes Interesse, nämlich dann, wenn es sich um schwerlösliche Stoffe handelt. Der Lösungsvorgang spielt sich so ab, daß die festen Teile in immer kleinere Partikel zerfallen, bis die Molekülgröße erreicht ist. Sobald Moleküle in der Lösung vorhanden sind müssen sich entsprechend der Dissoziationskonstanten Ionen abspalten. Einer gewissen Anzahl von Molekülen muß auch immer eine bestimmte Anzahl von Ionen oder genauer ausgedrückt ein bestimmtes Ionenprodukt entsprechen, wie aus obiger Gleichung hervorgeht. Dieser Vorgang geht so lange weiter, bis sich eine ganz bestimmte Anzahl von Molekülen mit dem dazugehörigen Ionenprodukt in der Lösung befindet. Ist dieser Punkt erreicht, so löst sich nichts mehr; das noch Ungelöste bleibt als Bodenkörper liegen. Es ist jetzt zwischen Lösung und Bodenkörper das sogenannte Löslichkeitsgleichgewicht erreicht. Für dieses Löslichkeitsgleichgewicht ist nun lediglich der undissoziierte Anteil maßgebend. Er ist für einen bestimmten Stoff in einem bestimmten Lösungsmittel bei gleicher Temperatur immer der gleiche. Mithin muß auch, wie aus obiger Gleichung hervorgeht, immer das Ionenprodukt einer Substanz im Löslichkeitsgleichgewicht konstant bleiben. Wenn nun in einer Lösung die Ionen eines Stoffes durch Hinzutreten derselben Ionen eines anderen Stoffes zu elektrisch neutralen Molekülen zusammentreten und dadurch eine größere Menge Moleküle in der Lösung entstanden sind

als dem Löslichkeitswert entspricht, so muß es zum Ausfall des betreffenden Stoffes kommen. Naturgemäß wird diese Bedingung um so leichter erfüllt sein, je weniger löslich der Stoff ist.

Da nun der Harn solche schwerlöslichen Stoffe enthält, so hat das chemische Gleichgewicht hier für uns ein ganz besonderes Interesse, da es uns Aufschluß über den Ionisierungszustand gibt, und uns so voraussehen läßt, wann es zum Ausfall einer dieser Stoffe kommt.

Eine zweckentsprechende Betrachtungsweise der gegenseitigen Beeinflussung der Harnbestandteile war also erst auf Grund der Lehren der physikalischen Chemie möglich.

Vorher waren zwar wichtige chemische Untersuchungen über die Harnsubstanzen gemacht worden, auch finden sich in der Literatur eine große Reihe von Einzelbeobachtungen über das Verhalten der Löslichkeit resp. über den Ausfall von Harnsäure bei Anwesenheit anderer Körper und dergleichen. Aber trotz aller Mühe war es nicht möglich, einheitliche Gesichtspunkte zu gewinnen. Und so ist die Frage unserem Verständnis erst in der physikalisch-chemischen Ära nähergerückt worden; die Lehre vom chemischen Gleichgewicht, die Kenntnis der physikalisch-chemischen Konstanten der Harnbestandteile bilden den Schlüssel zur Erkenntnis.

Erstes Kapitel.

Unsere bisherigen Kenntnisse von der Harnsäure und ihren Salzen und den übrigen sedimentbildenden Körpern.

A. Die Harnsäure und ihre Salze.

Von den älteren Arbeiten sind hauptsächlich diejenigen von Interesse, die die Form und die Löslichkeit der Harnsäure und ihrer Salze in Wasser oder in Salzlösungen zum Inhalt haben. Es war natürlich, daß gerade die Löslichkeit der Harnsäure das meiste Interesse erregte, da man dadurch Aufschluß zu gewinnen hoffte über die Bedingungen des Auftretens der gichtischen Ablagerungen im Körper, der Konkrementbildung in den Harnwegen und der Entstehung der Harnsedimente, und da man vor allem Lösungsmittel der Harnsäure zu finden erwartete, die, in den Körper eingeführt, therapeutischen Nutzen bringen konnten.

In systematischer Weise wurden harnsaure Salze zuerst dargestellt und analysiert durch Bensch, um in der zwischen Berzelius einerseits und Liebig und Wöhler andererseits aufgetretenen Streitfrage eine Entscheidung darüber herbeizuführen, ob die Harnsäure eine ein- oder zweibasische Säure wäre. Bensch stellte die sauren, später zusammen mit Allan[6]) auch die neutralen Salze dar und gab Berzelius recht, der die Harnsäure als zweibasische Säure ansah und die Formel $C_5H_4N_4O_3$ schrieb. Bensch und Allan bestimmten auch zuerst die Löslichkeit der verschiedenen Salze in Wasser und geben darüber folgende Tabelle:

1 Teil löst sich	in Teilen Wasser kalt	in Teilen Wasser siedend
Kalisalz neutral	44	35
" sauer	790	75
Natronsalz neutral	77	85
" sauer	1150	122
Ammoniaksalz sauer . . .	1600	?
Barytsalz neutral	7900	2700
" sauer	unlöslich	unlöslich
Strontiumsalz neutral . . .	4300	1790
" sauer . . .	5300	2300
Kalksalz neutral	1500	1440
" sauer	603	273
Magnesiasalz sauer	3750	160

Vorher war nur das Lithiumurat einer näheren Betrachtung unterzogen worden. Lipowitz[49]), der es im Jahre 1841 zuerst beschrieb und untersuchte, fand, daß es von allen Salzen der Harnsäure das löslichste wäre. Er stellte es her, indem er Harnsäure in konzentrierter Lithiumcarbonatlösung löste. Beim Erkalten fiel dann ein körnig krystallinisches Salz aus, das sich in 60 Teilen Wasser löste. Allerdings verlor es durch Trocknen bei höherer Temperatur ein gutes Teil seiner Leichtlöslichkeit.

Lipowitz machte auch folgende wichtige Beobachtung: Wenn er Lithiumcarbonat und Harnsäure gleichzeitig als Bodenkörper anwandte, konstatierte er eine sehr hohe Löslichkeit beider Substanzen. Während sich sonst Lithiumcarbonat nur in 200 Teilen löste, ging es jetzt bereits in 90 Teilen in Lösung und konnte bei 37° 4 Teile Harnsäure in Lösung bringen. Beim Erkalten fiel dann eine gelatinöse Masse aus.

1862 wurden diese Versuche von v. Schilling[80]) nachgeprüft und bestätigt. Er konstatierte ferner, daß beim Einleiten von CO^2 in eine Lösung von harnsaures Lithium freie Harnsäure ausfällt, während gegebildetes Lithiumcarbonat in Lösung bleibt.

Das durch Eindampfen der Lösung auf dem Wasserbade erhaltene Lithiumurat zeigte folgende Löslichkeit;

bei 100° 1 : 38,97
bei 39° 1 : 115,29
bei 20° 1 : 367,82

Die nach der Methode von Lipowitz erhaltene gelatinöse Masse unterwarf er der Dialyse gegen fließendes Wasser und zeigte, daß die Substanz gut durch die Membran wanderte und verschwand.

Während man bis dahin nur zwei Arten von Salzen der Harnsäure kannte, die neutralen und die sauren, glaubte Bence Jones[1]) 1862 auf Grund seiner Untersuchungen des Harnsediments eine dritte Art annehmen zu müssen, die er Quadriurate nannte.

Diese Quadriurate wurden dann 30 Jahre später von Roberts[1]) einer eingehenden Prüfung unterzogen. Wegen der Wichtigkeit der Quadriuratfrage für den Harn sind diese Arbeiten später im Zusammenhang mit eigenen näher gewürdigt.

Der Erscheinung des amorphen Zustandes der Urate und der Umwandlung aus dieser Form in die krystallinische Gestalt hat zuerst Baumgarten[3]) 1861 Beachtung geschenkt. Wenn er verdünnte Natronlauge mit Harnsäure kochte und ein Natriumsalz zusetzte, so fiel ein Niederschlag von durchscheinenden Kugeln aus, die in Wasser gebracht Nadeln hervorschießen ließen. Das amorphe und das krystallinische Salz hatten dieselbe Zusammensetzung und enthielten 3 Moleküle Krystallwasser, während Bensch nur 1 Molekül gefunden hatte.

Später hat Ord[61]) ähnliche Beobachtungen gemacht. Er hielt die amorphe Modifikation für ein Kolloid.

Roberts löste saures Urat beim Kochen. Beim Abkühlen fiel es von selbst nicht wieder aus, konnte aber durch Zusatz eines gleichen Volumens 20 proz. NaCl-Lösung als gelatinöse Masse erhalten werden. In dieser Form hatte es eine viel größere Löslichkeit als das krystallinische Salz. Er zeigte, daß es gut diffundierte und hielt es deshalb im Gegensatz zu Ord für ein Hydrat.

Ebstein und Nicolaier[10]) zeigten dann, daß die Form der „Sphärolithe" für eine besondere Bindung der Harnsäure nicht charakteristisch sei und daß sie immer entstehen, wenn Harnsäure in alkalischer Lösung auf dem Objektträger durch Verdunstung des Wassers zum Ausfall gebracht wird.

Nun hatte man die Beobachtung gemacht, daß die Löslichkeit der Harnsäure, die in Wasser fast gleich Null gefunden wurde, bei Gegenwart von Alkalien bedeutend zunahm. Man untersuchte daher eine größere Anzahl von alkalischen Salzen, in der Hoffnung, ein zur Lösung der gichtischen Ablugerangen geeignetes Salz zu finden. Im selben Sinne hatte ja auch Lipowitz seine Untersuchungen des Lithiumsalzes vorgenommen.

Binswanger[7]) fand, daß je 1 g des Salzes meist in 120 ccm Wasser gelöst bei etwa 38° folgende Menge von Harnsäure zur Lösung bringen konnte.

1 g	löst Harnsäure
Borax	0,88
Phosphorsaures Natron	0,32
Kohlensaures Lithium	3,6
Kohlensaures Natron	0,75
Doppelkohlensaures Natron	0,5
Borsaures Kali	0,58
Borsaures Ammonium	0,2
Borsäure	0,036

während sich in 120 ccm Wasser nur 0,024 g Harnsäure lösten.

Später untersuchte die Löslichkeit der Harnsäure in Salzlösungen vor allem Johns[29]) mit einer bedeutend verbesserten Untersuchungstechnik. Er digerierte eine gewogene Menge reiner Harnsäure mit der betreffenden Salzlösung bei 38 bis 40° unter häufigem Umschütteln, filtrierte die ungelöste Harnsäure ab und wog sie nach dem Auswaschen und Trocknen bei 100° zurück. Vom gefundenen Wert zog er die in

reinem Wasser gelöste Harnsäuremenge, die er auf 0,0214 g Harnsäure pro 200 ccm feststellte, ab. Es ergaben sich folgende Löslichkeitsverhältnisse:

1 Teil	löste Teile Harnsäure
Lithiumcarbonat	3,51
Lithiumbenzoat	0,026
Chlorlithium	0
Natriumcarbonat	0,98
Natriumbicarbonat	1,25
Natriumphosphat	0,36
Borax	0,83
Natriumsulfat	0
Chlornatrium	0

Johns fand den wichtigen Satz, daß in jedem Fall soviel Harnsäure gelöst wurde, als durch das Salz chemisch gebunden werden konnte.

Bei Mineralwässern, die er in derselben Weise untersuchte, ging das Lösevermögen parallel mit dem Gehalt an Carbonaten.

Voraussetzung bei allen diesen Versuchen war, daß das Lösungswasser ausreichte, um das gebildete harnsaure Salz in Lösung zu halten.

Roberts stellte fest, daß auch Blutserum entsprechend seinem Gehalt an Natriumbicarbonat Harnsäure im Verhältnis 1:500 löst und nimmt an, daß sie in der Form des Quadriurats anwesend sei. Er zeigte auch schon, daß Urat in alkalischer Salzlösung weniger löslich ist als reine Harnsäure und gibt die zutreffende Erklärung damit, daß das Urat einfach gelöst wird, während sich die Harnsäure mit den Salzen chemisch umsetzt. Ferner konstatierte er, daß Neutralsalze die Löslichkeit des Natriumurats herabsetzen, denn die Löslichkeit nahm bei steigendem Gehalt an einem derartigen Salz ständig ab. Er machte auch die ganz richtige Beobachtung, daß es auf die Art der Säure des Neutralsalzes nicht ankomme, sondern lediglich auf die Quantität des Natrons. Seine Versuche zeigt folgende Tabelle:

	löst Teile	Natriumurat pro Liter
Wasser		1,00
$NaHCO_3$ . .	0,1 Proz.	0,5
	0,2 „	0,34
	0,3 „	0,20
	0,5 „	0,13
	0,7 „	0,09
	1,0 „	0,08
NaCl . . .	0,1 „	0,45
	0,2 „	0,30
	0,3 „	0,16
	0,5 „	0,10
	0,7 „	0,08
	1,0 „	0,05

	löst Teile	Natriumurat pro Liter
Na_2SO_4 . .	0,1 Proz.	0,55
	0,5 „	0,24
Salicyls. Na .	0,1 „	0,65
	0,3 „	0,36
	0,5 „	0,25
Phosphs. Na	0,1 „	0,70
	0,5 „	0,32

Da man früh erkannt hatte, daß der Säuregehalt des Harns von :oßem Einfluß auf die Sedimentbildung ist und da Liebig gezeigt ıtte, daß die Reaktion des Harns durch saures Salz bedingt ist, ıudierte man eifrig die Löslichkeit der Harnsäure und ihrer Salze saurен Salzlösungen.

Auf die Wechselwirkung zwischen Urat und saurem Phosphat urde zuerst von Voit und Hofmann[84]) aufmerksam gemacht. Sie igten, daß wenn eine neutral reagierende Lösung von harnsaurem atron mit einer sauren Lösung von saurem phosphorsaurem Natron :mischt und auf Zimmertemperatur abgekühlt wird, Harnsäure ausllt. Die Lösung reagiert dann alkalisch infolge der Bildung von ısisch phosphorsaurem Natron. Voit und Hofmann meinten, daß :h im Harn derselbe Vorgang abspiele, und zwar um so eher, je mehr ures phosphorsaures Natron der Harn enthielte.

So war die Aufmerksamkeit auf die Phosphate gelenkt und es :schäftigten sich nun in der Folge eine Menge von Arbeiten damit, e Menge der Phosphorsäure besonders in ihrem Verhältnis zum Alkali ı bestimmen.

Scheube[79]) studierte die Bedingungen der Sedimentbildung bei :r croupösen Pneumonie. Dabei bestätigte er die Erfahrung früherer ıtoren, wie z. B. Prout, daß die Menge des Sediments unabhängig t von der Konzentration der Harnsäure. Dagegen kam er auf Grund ·iner Untersuchungen des Säuregehalts des Harns mittels einer von ofmann angegebenen Titriermethode zu dem Ergebnis, daß das Verıltnis zwischen Phosphorsäure zu Alkali für die Sedimentbildung beimmend wäre.

Weiterhin untersuchte Ott[62] nach einer von Maly angegebenen .ethode Harne und fand, daß von der Gesamtphosphorsäure 0,6 auf ıures Phosphat, 0,4 auf neutrales Phosphat fiele.

Ott ist der erste, der den Gedanken klar ausspricht, daß hier die lassenwirkung der verschiedenen Harnsalze in Betracht kommt. Er ıgt: „Wenn verschiedene Salze nebeneinander in Lösung gebracht 'erden, so zersetzen sie sich gegenseitig so weit, bis sich die neuntstandenen Salze und die Reste der alten untereinander das Gleichewicht halten. Das Gleichgewicht ist also die Resultante der zwischen llen Salzen im gegebenen Falle eintretenden Grenzreaktionen. Eine olche Salzmischung ist der Harn . . .“ „Mit einem Wort, alle diese Vor;änge fallen unter die Kategorie der Massenwirkung.“

Da nun alles darauf anzukommen schien, das Verhältnis zwischen saurem und neutralem Phosphat im Harn zu bestimmen, arbeitete Freund[13]) eine Methode dafür aus. Die beiden Phosphate lassen sich dadurch voneinander trennen, daß das neutrale Salz mit Chlorbaryum einen unlöslichen Niederschlag bildet, während das saure Salz in Lösung bleibt.

Nach dieser Methode untersuchte Zerner[86]) Harne, um über die Bedingungen der Sedimentbildung Aufschluß zu bekommen. Er fand, daß „eine bestimmte Relation zwischen dem Ausfall von Harnsäure und dem Verhältnis von neutralem Phosphat und Harnsäure besteht". Es fiel dann Harnsäure aus, wenn das Verhältnis von neutralem Phosphat zu Harnsäure kleiner war als 0,35 bis 0,4 : 1, während die Menge des sauren Phosphats und somit die Acidität für den Ausfall gleichgültig war.

Lieblein[48]) prüfte die verschiedenen Methoden der Phosphorsäurebestimmung nach und fand nur die von Freund brauchbar. Jedoch müsse man 3 Proz. der gesamten Phosphorsäure vom sauren Salz abziehen und dem neutralen zurechnen.

Ritter[71]), der weiterhin die Beziehung zwischen Harnsäure und phosphorsauren Salzen bezüglich der Sedimentbildung studierte, machte auf die einseitige Ansicht Zerners aufmerksam. Da beim Zusammenbringen von saurem Phosphat und Urat stets Harnsäure ausfällt, dieser Ausfall aber unterbleibt bei gleichzeitiger Anwesenheit von Dinatriumphosphat, hält er es für „von vornherein verfehlt, die Bedingungen für das Ausfallen von Harnsäure bei gleichzeitiger Anwesenheit von Mono- und Dinatriumphosphat ausschließlich in dem Verhältnis von Dinatriumphosphat zur Harnsäure suchen zu wollen, wie Zerner dies tat".

Er meint, man könne zur Zeit nur soviel sagen, daß das Auftreten von freier Harnsäure auf einer absolut oder relativ zu geringen Menge von Dinatriumphosphat beruhe. Der prozentuale Gehalt an Harnsäure komme nur für die Geschwindigkeit des Ablaufs der Reaktion in Frage.

Es ist naturgemäß für die ganze Löslichkeitsfrage der Harnsäure und ihrer Salze im Harn von der allergrößten Bedeutung, die genauen Löslichkeitswerte im Wasser zu kennen. Und wenn auch das Problem durch die eben erwähnten Arbeiten in mancher Beziehung gefördert worden war, so fehlten den Bestimmungen die nötigen Vorbedingungen für eine Exaktheit im physikalisch-chemischen Sinne. Die von Bentsch und Allan[6]) bereiteten Salze besaßen nach der Art ihrer Entstehung nicht die nötige Reinheit, und die Methodik der Löslichkeitsversuche war keine einwandfreie.

Erst als man durch die Lehren der physikalischen Chemie besseren Einblick in alle Vorgänge, die sich bei der Auflösung resp. bei der Auskrystallisation abspielen, gewonnen hatte, nachdem man auf die möglichen Versuchsfehler aufmerksam geworden war, konnten durch richtige Wahl der Bereitungsart der Salze und durch entsprechende Methodik bei der Löslichkeitsbestimmung die nötigen Grundlagen für die weitere Forschung geschaffen werden. Man konnte sich auch nicht mit der Löslichkeit allein begnügen, sondern es mußten die übrigen Konstanten

wie die Leitfähigkeit, Dissoziationsgrad und vor allem die Dissoziationskonstante der Harnsäure bestimmt werden, da sie ja maßgebend ist für die Stellung, welche die Harnsäure im chemischen Gleichgewicht einnimmt.

Es ist das Verdienst von His und Paul[24]), dies zuerst erkannt und in die Tat umgesetzt zu haben. Und somit sind ihre Arbeiten grundlegend geworden.

Da die freie Harnsäure eine sehr geringe Wasserlöslichkeit besitzt und daher auch an und für sich kleine Fehler schwer ins Gewicht fallen, waren bei der Löslichkeitsbestimmung der Harnsäure in Wasser folgende Punkte zu beobachten. Es mußte absolut reine Harnsäure Verwendung finden. Das Lösungswasser mußte von besonderer Reinheit und vor allem CO_2 frei sein. Die Glasgefäße mußten aus alkalifreiem Glase gewählt und durch Ausdampfen von den letzten Spuren Alkali befreit werden. Die Lösung mußte durch Schütteln der Harnsäure mit Wasser bei der Versuchstemperatur erzielt werden. Und es mußte endlich wegen der Zersetzlichkeit der Harnsäure in Wasser die Gehaltsbestimmung der Lösung möglichst bald nach Erreichung der Sättigung gemacht werden. Sie wurde vorgenommen durch Rückwägung der nicht gelösten Harnsäure.

His und Paul fanden unter diesen Vorsichtsmaßregeln im Gegensatz zu den fehlerhaften Bestimmungen früherer Autoren eine gute Übereinstimmung der Löslichkeitswerte in mehreren Versuchen. Es lösten sich bei 18° 0,0253 g Harnsäure pro Liter. Aus den durch Messung gewonnenen Werten der Leitfähigkeit der Harnsäure, des harnsauren Natriums und Kaliums berechneten sie die Dissoziationskonstante der Harnsäure zu $k = 1{,}5 \times 10^{-6}$ (nach Abzug des Leitfähigkeitswassers) und den Dissoziationsgrad in bei 18° gesättigter wässriger Lösung zu 0,095. Die Konzentration der freien Ionen beträgt danach je 0,0000143 Moleküle, die Konzentration der undissoziierten Molekel = 0,0001363 Molekel.

In derselben Weise wurden von Gudzent[15]) die Werte für die Temperatur von 37° bestimmt. Sie sind in der später folgenden Tabelle angegeben.

Die Bereitung reiner krystallinischer harnsaurer Salze machte nicht unerhebliche Schwierigkeiten.

Wegen der Zersetzlichkeit der Harnsäure in der Hitze versuchten His und Paul[24]) zuerst die Salze auf kaltem Wege herzustellen. Jedoch erhielten sie stets mehr oder weniger amorphe Produkte. Schließlich wandten sie folgendes Verfahren in der Wärme an:

„Zu 2 Mol. stark verdünnte Kali- oder Natronlauge wurde 1 Mol. in Wasser suspendierte Harnsäure gefügt, filtriert, der klaren Lösung zirka 2 Mol. Alkalicarbonat zugefügt, nach 24 Stunden das amorphe Urat auf der Saugpumpe gesammelt, mit chloridhaltigem Wasser gewaschen, dann in viel siedendes Wasser unter Umrühren eingetragen (unter Zusatz von wenig Alkalichlorid, das die Bildung kolloidaler Lösung hindert), filtriert, das Filtrat an ruhigem Orte der Abkühlung

überlassen. Auf diese Weise erhält man das primäre Natriumurat in schönen mikroskopischen Nadeln . . . .“

Analysen ergaben die Reinheit der so bereiteten Salze. Das Natriumurat krystallisierte mit 1 Mol. Krystallwasser, das Kalium- und Ammoniumsalz wurde wasserfrei gefunden. Die Salze wurden in ähnlicher Weise wie die Harnsäure auf ihre Löslichkeit bei 18° geprüft.

Von Gudzent[16]) wurden die Bestimmungen bei 37° fortgeführt. Er bereitete seine Salze, die sich ebenfalls bei der Analyse als rein erwiesen, auf folgende einfachere Art:

1. Primäres harnsaures Natrium.

„Etwa 1 l Wasser wird auf 40 bis 50° erwärmt, Natronlauge dem Molengewicht der Harnsäuremenge entsprechend, zugesetzt, etwa 10 g einer von der Firma Merk in Darmstadt in sehr reinem Zustand bezogenen Harnsäure in Wasser aufgeschwemmt, langsam zugesetzt, die Auflösung durch Umrühren befördert und die nicht in Lösung gegangene Harnsäure schnell mittels Nutsche abfiltriert. In etwa einer halben Stunde beginnt im Filtrat der Ausfall des Salzes in mikroskopischen Nadeln. Nach etwa 24 Stunden wird das Salz abfiltriert, mit Aqua destillata bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion, dann mit Alkohol und Äther ausgewaschen, einige Tage in Exsiccator über Schwefelsäure, dann im Trockenofen bei 60° bis zur Gewichtskonstanz (etwa 12 bis 18 Stunden) getrocknet, gut gepulvert und in Trockengläsern aufbewahrt.

2. Primäres harnsaures Kalium.

Genau wie bei 1., nur ist es zweckmäßig, das Lösungswasser auf 70 bis 80° zu erwärmen. Mikroskopische Nadeln.

3. Primäres harnsaures Ammonium.

Auf 10 g Harnsäure werden 3 l Wasser zum Sieden erwärmt, überschüssiges Ammoniak zugesetzt, 2 bis 3 Minuten im Sieden erhalten, dann rasch filtriert. Aus dem Filtrat fällt das Salz in mikroskopischen Nadeln.“

Bei den Löslichkeitsversuchen stellte sich nun heraus, daß mit der Zeit des Schüttelns der Gehalt der Lösung bis zu einem bestimmten Betrag abnahm, am meisten beim Ammoniumurat, bei dem zwischen der Anfangs- und Endlöslichkeit eine Differenz von 31 Proz. gefunden wurde.

Gudzent diskutiert die möglichen Gründe für die Löslichkeitsabnahme und kommt zu dem Schluß, daß es zwei Reihen von Salzen gäbe, die unbeständige löslichere Laktamform, und die beständige unlöslichere Laktimform, und daß sich in wässriger Lösung eine Umwandlung aus der einen in die andere Form vollziehe.

In folgender Tabelle gebe ich die von His und Paul und von Gudzent gefundenen wichtigsten Konstanten der Harnsäure und ihrer drei Alkalisalze wieder.

	In 1 l Lösung sind enthalten	Dissoziationsgrad	Dissoziationskonstante k	Molekulare Leitfähigkeit	Formel	Molekulargewicht
Harnsäure bei 18° .	0,0253	0,095	$1{,}5 \times 10^{-6}$	32,24	$C_5H_4N_4O_3$	168
Harnsäure bei 37° .	0,0649	0,075	$2{,}3 \times 10^{-6}$	33,92		
Laktimform bei 18°						
Natriumurat . . .	0,787	0,956		63,6	$C_5H_3N_4O_3Na + 1\,H_2O$	208
Kaliumurat . . .	1,396	0,948		84,1	$C_5H_3N_4O_3K$	206
Ammoniumurat .	0,304	0,965			$C_5H_3N_4O_3NH_4$	185
Laktimform bei 37°						
Natriumurat . . .	1,409	0,932		103		
Kaliumurat . . .	2,484	0,925		131		
Ammoniumurat .	0,540	0,966		131,5		

Die Harnsäure ist eine zweibasische Säure, verhält sich in der Lösung aber wie eine einbasische, da das zweite H-Ionen so wenig abdissoziiert, daß die sekundären Salze durch Hydrolyse vollständig in primäres Salz und NaOH zerfallen. Das Anion des primären Salzes hat die Formel $C_5H_3N_4O_3$. Der Einfachheit halber wird es im folgenden stets mit U bezeichnet.

Gemäß ihrer Stärke ordnet sich die Harnsäure in folgende Reihe anderer bekannter Säuren ein

	Dissoziationskonstante
Essigsäure	$1{,}8 \times 10^{-5}$
Harnsäure	$1{,}5 \times 10^{-6}$
Primäres Phosphat . .	$0{,}88 \times 10^{-7}$ [53])
Kohlensäure	$4{,}4 \times 10^{-7}$ [54])

Nach Kenntnis der Konstanten der Harnsäure und ihrer Salze war es nun möglich, ihr Verhalten in Lösung nach den Lehren der physikalischen Chemie zu betrachten.

Bei der geringen Löslichkeit der Harnsäure und ihrer Salze mußte es auffallen, daß der Harn ganz unverhältnismäßig große Mengen davon in Lösung hält. Man studierte deshalb eifrig die Acidität des Harns, da man erkannt hatte, daß sie eine Beziehung zur Harnsäurelöslichkeit besitzt, und man verglich die Art der Sedimente mit den Eigenschaften des Harns, aus denen sie ausgefallen waren und suchte auf diese Weise die Lösungsbedingungen der Harnsäure im Harn zu ergründen.

Früher stellte man die Acidität des Harns lediglich mittels Titration fest. Da man annahm, daß der Aciditätsgrad des Harns eindeutig bestimmt wäre durch das Verhältnis von primärem und sekundärem Phosphat, arbeitete man bessere Methoden zur Bestimmung dieses Verhältnisses aus.

Moritz[55]) unterzog zu diesem Zwecke die verschiedenen Indikatoren einer Prüfung. Bei der Titration von Phosporsäure mit NaOH bei Phenolphthaleinzusatz erfolgte der Umschlag von farblos in rosa, wenn 92 proz. sekundäres und 8 proz. primäres Phosphat vorhanden waren.

Durch Zufügen eines gleichen Volumens konzentrierter Kochsalzlösung konnte er aber erreichen, daß der Umschlag erst dann erfolgte, wenn alles Phosphat in sekundäres umgewandelt war und sich eben tertiäres zu bilden begann. Methylorange hingegen zeigte den Umschlag schon, wenn alle Phosphorsäure zu primärem Salz geworden war.

In einem Gemisch von primärem und sekundärem Salz läßt sich mit Hilfe beider Indikatoren der Gesamtphosphorsäuregehalt und das Verhältnis beider Salze feststellen, wenn man erst mit Säure zurücktitriert bis zum Methylorangeumschlag und dann mit Lauge titriert bis zum Phenolphthaleinumschlag. Die verbrauchte Lauge gibt ein direktes Maß für den Gesamtphosphorsäuregehalt, die verbrauchte Säure aber für die Menge des ursprünglich anwesenden sekundären Salzes.

Im Harn ist nun diese Methode wegen der gleichzeitig anwesenden anderen Substanzen nur nach bestimmten Vorbehandlungen anwendbar. Die Titration mittels der beiden Indicatoren muß deshalb an zwei verschiedenen Harnproben vorgenommen werden. Für die Phenolphthaleintitration muß der Kalk und Baryt entfernt werden, da sonst tertiäres Ca-haltiges Salz entsteht, das zu seiner Bildung mehr NaOH verbraucht als das gewöhnliche sekundäre Alkaliphosphat. Zur Entfernung wird Natriumoxalatlösung verwandt. Die Titration mit Phenolphtalein wird nach Moritz ausgeführt an 10 ccm Harn, dem 4 ccm etwa $\frac{n}{2}$ Natriumoxalatlösung und 15 ccm konzentrierte NaCl-Lösung zugesetzt worden sind.

Für die Methylorangetitration müssen vor allem organische Säuren fehlen wegen der Störung durch die Hydrolyse. Sie muß daher in der Aschelösung vorgenommen werden.

Durch das Verhältnis der beiden Phosphate wird nun im Harn in der Tat im wesentlichen der Aciditätsgrad bestimmt. Da aber noch andere schwache Säuren zugegen sind (z. B. CO^2), die ebenfalls Einfluß haben, gibt die Bestimmung der Phosphate kein genaues Maß für die Acidität des Harns. Daher gebrauchte auch Jager[28]) bei der Titration mehr Lauge als zur der Neutralisation der primären Phosphate nötig gewesen wäre.

Man hat sich deshalb bemüht, die H-Ionenkonzentration, die das Maß für den Aciditätsgrad in seiner Lösung darstellt, direkt zu bestimmen.

Die Acidität im Sinne der H-Ionenkonzentration (auch „aktuelle" Acidität oder „Ionenacidität" genannt) ist etwas ganz verschiedenes von der Titrationsacidität oder Neutralisationsfähigkeit (auch potentielle Acidität genannt). Das Titrierverfahren mißt nicht nur die freien, sondern auch die gebundenen sogenannten potentiellen H-Ionen, die erst während der Titration durch die Verschiebung des Gleichgewichts frei werden. Es bestimmt also unterschiedslos starke und schwache Säuren. Aus folgendem Beispiel wird dies am besten klar.

Verdünnte Salzsäure hat eine hohe H-Ionenkonzentration wegen der starken Dissoziation, aber eine kleine Titrationsacidität: Geringe Mengen Lauge genügen zur Neutralisation. Umgekehrt hat eine Mischung

von viel primärem und wenig sekundärem Phosphat in wässriger Lösung eine sehr kleine H-Ionenkonzentration wegen der Zurückdrängung der Dissoziation der Säure H_2PO_4 durch das sekundäre Salz, jedoch eine sehr hohe Titrationsacidität, da beim Titrieren mit NaOH Neutralität erst eintritt, wenn fast die ganze Menge der Phosphorsäure in sekundäres Salz umgewandelt worden ist. Für die Einstellung des chemischen Gleichgewichts ist aber die aktuelle Acidität das Maßgebende.

Zur Feststellung der H-Ionenkonzentration ist es natürlich Grundbedingung, das chemische Gleichgewicht durch Zusätze in keinerlei Weise zu stören. Es sind zwei Wege eingeschlagen worden. Friedenthal[14]) hat gezeigt, daß eine Reihe von Indikatoren bei wechselndem Aciditätsgrad in ganz bestimmter Weise auch ihre Farbennuance wechseln.

Jeder Indicator hat nun in der Aciditätsskala ein anderes Gebiet, in dem sich seine Farbe schnell und leicht feststellbar ändert. Wählt man nun in geeigneter Weise mehrere Indikatoren aus, so kann man innerhalb der praktisch vorkommenden Grenzen eine ganze Farbenskala entsprechend der Aciditätsskala aufstellen. Hält man sich diese Nuancen vorrätig, so kann man nach Zufügen von Indicator zur fraglichen Lösung durch colorimetrischen Vergleich die Acidität feststellen.

In dieser Art hat Henderson[20]) versucht, die Harnacidität zu messen. Er benutzte nur 2 Indicatoren, für das Gebiet von $4 \times 10^{-8} - 1 \times 10^{-7}$ Neutralrot, für dasjenige von $2 \times 10^{-7} - 2 \times 10^{-5}$ *p*-Nitrophenol. Zum colorimetrischen Vergleich benutzt er eine Reihe von Standardlösungen mit steigendem H-Ionengehalt (hergestellt aus verschiedenen Gemischen von primärem und sekundärem Phosphat resp. von Essigsäure und Natriumacetat), denen der entsprechende Indicator zugesetzt wurde. 10 ccm des frischen Harns werden mit 240 ccm Wasser verdünnt, mit *p*-Nitriphenol versetzt und die entstehende Farbennuance mit denen der Standardlösungen verglichen. Zeigt sich dabei eine geringere Acidität als 2×10^{-7}, so muß eine zweite Probe mit Neutralrot angesetzt werden.

Ein großer Nachteil erwächst der Methode aus der gelben Färbung des Harns; um sie unschädlich zu machen, ist starke Verdünnung nötig, die das Gleichgewicht beeinflußt. Henderson fand, daß dadurch die H-Ionenkonzentration um etwa ein Viertel vermindert wird.

Zudem hat aber L. Michaelis[51 52]) gezeigt, daß die Anwesenheit von Neutralsalzen nicht gleichgültig für den entstehenden Farbenton ist, wodurch Fehler entstehen.

Michaelis hat deshalb die Gaskettenmethode vervollkommnet. Sie beruht auf der Tatsache, daß bei Berührung eines Metalls mit einer dasselbe Metall in Ionenform enthaltenden Flüssigkeit eine Potentialdifferenz entsteht, deren Höhe nur abhängig ist von der Konzentration dieser gleichen Metallionen. Mißt man die Potentialdifferenz, so kann man also einen Rückschluß auf den Ionengehalt ziehen. Eine mit Wasserstoffgas überzogene platinierte Platinelektrode verhält sich nun in dieser Beziehung so, als ob Wasserstoff ein Metall wäre. Mit Hilfe

einer solchen Elektrode kann man demnach durch Messen der Potentialdifferenz die Wasserstoffionenkonzentration einer Lösung feststellen. Das Beladen der Platinelektrode mit Wasserstoff wird so vorgenommen, daß man sie aus einer abgeschlossenen reinen Wasserstoffatmosphäre in die Untersuchungsflüssigkeit eintauchen läßt. Der Wasserstoff wird dann an dem Platinschwarz absorbiert. Es bedarf einer gewissen Zeit, bis dieser Vorgang beendet ist. Früher war es nun ein Hauptnachteil der Methode, daß es sehr lange dauerte, bis die Sättigung eingetreten war und die Messung der Potentialdifferenz einen konstanten Wert ergab. L. Michaelis hat nun erwiesen, daß die Einstellung verhältnismäßig schnell eufolgt, wenn die Elektrode in die Flüssigkeit nur ganz wenig eintaucht, wahrscheinlich deshalb, weil die Adsorption aus der Gasatmosphäre erfolgt. Auch hat er der ganzen Methode eine handlichere Form gegeben, so daß sie sich zur Aciditätsmessung in tierischen Flüssigkeiten ausgezeichnet eignet.

Die Ionenacidität des Harns ist von verschiedenen Autoren untersucht worden, von Henderson mit Hilfe der Indicatorenmethode, von v. Rhorer[66]) und Höber[26 27]) mit Hilfe der Gaskette. Nach v. Rhorers und Höbers übereinstimmenden Werten ist der normale Harn im physikalisch-chemischen Sinne sauer (d. h. die H-Ionenkonzentration liegt oberhalb des Neutralpunktes $H = 1{,}0 \times 10^{-7}$ = H-Ionenkonzentration des Wassers). Die Acidität schwankt zwischen $4 \times 10^{-}$ und 1×10^{-5}. Wie bei der wechselnden Zusammensetzung des Harns zu erwarten war, zeigten die Werte der aktuellen und der Titrationsacidität keine Abhängigkeit voneinander. Unter pathologischen Umständen (bei Naphritis) fand Höber abnorm hohe H-Ionenkonzentration (bis $2{,}35 \times 10^{-5}$).

Die Reaktion des Harns hängt sehr von der Art der Nahrung ab. Bei Fleischkost ist sie hoch infolge der Entstehung von Schwefelsäure und Phosphorsäure aus dem Eiweiß und der Bildung von organischen Säuren wie Harnsäure, Hippursäure, Oxalsäure, aromatische Oxysäuren. Bei ausschließlicher Pflanzennahrung wird der Harn neutral bis schwach alkalisch.

Für die Auffassung des chemischen Gleichgewichts ist von Bedeutung, daß der Harn außer dem etwas schwächeren Ammoniak nur ganz starke Basen wie Na, K, Ca, Mg enthält, während neben den starken Säuren wie HCl, H_2SO_4, H_3PO_4 eine ganze Anzahl von schwachen Säuren vorhanden sind. Von diesen sind, wie später gezeigt wird, für die Acidität hauptsächlich maßgebend die folgenden, die mit ihren Dissoziationskonstanten angegeben seien:

Hippursäure	$2{,}22 \times 10^{-4}$
Milchsäure	$1{,}30 \times 10^{-4}$
Oxalsäure	$1{,}00 \times 10^{-1}$
Harnsäure	$1{,}50 \times 10^{-6}$
H_2PO_4	$0{,}88 \times 10^{-7}$ [53])
H_2CO_3	$4{,}40 \times 10^{-7}$ [54])

Daß die Menge aller dieser Säuren und Basen, wie überhaupt die Zusammensetzung des Harns großen Schwankungen unterliegt, ist allgemein bekannt.

Einen ungefähren Überblick über die Mengenverhältnisse der hauptsächlichsten Säuren und Basen des normalen Harns geben die Analysen von Stadelmann[82]). Die tabellarisch gegebenen Werte sind das Mittel aus 5 Bestimmungen. Die obere Reihe enthält die in der Tagesharnmenge enthaltenen Quantitäten in Gramm, die untere die Mengen in ihrem Äquivalentverhältnis (die Schwefelsäure als normales, die Phosphorsäure als sekundäres Salz angenommen).

Säuren			Basen				
Cl	SO_4	PO_4	Na	K	NH_4	Ca	Mg
9,8491	2,7788	4.0586	5,4780	2,5830	0,6329	0,0405	0,0880
0,2774	0,0579	0,0427	0,2382	0,0661	0,0354	0,0020	0,0073

Wie sich nun bei verschiedener Acidität das Gleichgewicht im Harn gestaltet, ist vor allem von Henderson und Spiro[21]) studiert worden. Sie kamen auf theoretischem Wege zu dem interessanten Ergebnis, daß man bei jedem Aciditätsgrad für jede im Harn vorhandene Säure, sofern nur ihre Dissoziationskonstante bekannt ist, angeben kann, in welchem Verhältnis ihr freier zum gebundenen Anteil steht. Aus ihren Erwägungen, auf die ich später noch einmal zurückkomme, geht für die Phosphorsäure hervor, daß bei normaler Acidität des Harns von zirka 3×10^{-6} fast die ganze Phosphorsäure in Gestalt des primären und nur wenig in Gestalt des sekundären Salzes anwesend ist. Ringer[69]) untersuchte stufenweise variierte Gemische von primärem und sekundärem Phosphat auf ihre Acidität und bestätigte die theoretischen Ergebnisse von Henderson. Ein Gemisch, das bezüglich seiner Acidität dem normalen Harn entsprach, bestand zum größten Teil aus primärem Phosphat. Auch von den anderen Säuren sind nach den Betrachtungen von Henderson die entsprechenden Teilungsverhältnisse bei verschiedener Acidität bekannt. So muß entsprechend der Dissoziationskonstante der Harnsäure bei den gewöhnlichen Aciditätsgraden des Harns 70 bis 96 Proz. dieser Säure in freiem Zustande vorhanden sein.

Über die Beziehung der Harnsäurekonzentration und der Acidität zum Ausfall der Harnsäure im Harn liegen Untersuchungen von Ritter und später von O. Neubauer und E. Meyer vor.

Ritter[71]) fand, daß der Ausfall eines krystallinischen Sediments von freier Harnsäure eine Eigenschaft der an Harnsäure ärmeren Harne ist, während Harne mit hohem Harnsäuregehalt meist amorphes Sediment absetzen.

Neubauer und Meyer[60]) zeigten, daß ein Sediment von freier Harnsäure bei höherer Acidität, etwa zwischen 2×10^{-6} und 2×10^{-5} auftritt.

Von Voit und Hofmann[85]), später von Ringer[69]) wurde fest-

gestellt, daß die Acidität etwas abnimmt, wenn sich das Sedimentum lateritium abgesetzt hat.

Klemperer[31]) meinte, daß ein größerer Kohlensäuregehalt von günstigem Einfluß auf die Harnsäurelöslichkeit wäre. Daß ein Sedimentum lateritium sich vorzugsweise in hochgestellten Harnen abscheidet, und daß es sich besonders reichlich bei fieberhaften Erkrankungen und nach purinreichen Mahlzeiten absetzt, konnte leicht beobachtet werden.

Analysen des Sediments wurden von Scherer, Bance Jones[5]), Roberts[72]) ausgeführt. Dabei ergab sich, daß der Gehalt an Harnsäure im Vergleich zu dem an Basen fast regelmäßig größer war, als dem sauren Urat entsprach, woraus die Existenz eines übersauren Salzes gefolgert wurde. Das Verhältnis zwischen Harnsäure und Base wurde sehr wechselnd gefunden.

Hindhede[23]) hat die Löslichkeit der Harnsäure im Harn bei verschiedener Ernährung auf folgende Art geprüft. Er ließ Harne eine Zeit lang mit reiner Harnsäure in Berührung und bestimmte nun, ob sich noch Harnsäure gelöst hatte oder ob Harnsäure aus dem Harn ausgefallen war. Dabei fand er, daß das Lösungsvermögen des Harns für Harnsäure im allgemeinen seiner titrierbaren Acidität reziprok war. Bei Kartoffelkost löste sich am meisten Harnsäure, bei Brot und Fleischnahrung fiel noch Harnsäure aus.

Um zu bestimmen, welcher Anteil der Gesamtharnsäure im Harn in freiem Zustande vorhanden und welcher an Basen gebunden wäre, benutzte Klemperer[32]) das von His[25]) angegebene Verfahren des Ausschüttelns. Wenn er dem Harn reine Harnsäure zufügte und schüttelte, fiel die freie Harnsäure aus. Wenn er dann das Filtrat mit HCl versetzte und wieder mit Harnsäure ausschüttelte, so erhielt er die ursprünglich an Basen gebundene Harnsäuremenge. Er fand so die Menge der freien Harnsäure wechselnd. Bis zu 96 Proz. konnten in freiem Zustande anwesend sein, und der Harn enthielt öfter 1 g im Liter gelöst, ohne daß ein Ausfall erfolgte. Da nun die Harnsäure sonst keine Neigung zur Übersättigung zeigt, untersuchte Klemperer, ob die ziemlich hohe Viscosität des Harns die Ursache sei. Bei den Versuchen, die er nach dieser Richtung anstellte, indem er Lösungen von harnsaurem Natron, denen verschiedene viscöse Substanzen — wie Gummi, Dextrin, Pepton — zugesetzt waren, mit saurer Phosphatlösung versetzte, glaubte Klemperer zu finden, daß nicht die Viscosität, sondern der kolloide Charakter der Zusätze für die Löslichhaltung der Harnsäure ausschlaggebend sei.

So gab Klemperer den Anstoß dazu, den Kolloiden Aufmerksamkeit zu schenken. Allerdings war es ein Irrtum, daß er das Urochrom nach den Dialysierversuchen als Kolloid ansah. Jedenfalls glaubte er festzustellen, daß das Urochrom Harnsäure in Lösung halten kann.

Determeyer[8]) bestätigte diesen Befund, berichtigte aber Klemperers Ansicht von der kolloidalen Natur des Urochroms, indem er zeigte, daß es gut dialysierte.

Die Kolloide des Harns wurden von Mörner, später am Hofmeisterschen Institut genauer untersucht durch Sasaki, Savaré, Pons, Ebbecke.

Nach Mörner[57]) besteht die adialysable Substanz aus

1. etwas Mucoid, das vorwiegend die Nubecula bildet.
2. Nucleinsäure.
3. Chondroitinschwefelsäure.
4. Etwas echtes Eiweiß, anscheinend Serum-Albumin.

Sasaki[73]) fand in der durch Dialysieren mittels Schilfschläuchen dargestellten Substanz ebenfalls Nucleinsäure und Chondroitinschwefelsäure.

Savaré[74]/[75]) prüfte den Gehalt des Harns an Kolloiden bei Eklampsie und fand ihn sehr gesteigert und toxisch wirkend.

Pons[64]) bestimmte die Ausscheidung der Chondroitinschwefelsäure quantitativ und konstatierte täglich eine Menge von 0,08 bis 0,09 g.

Ebbecke[9]) prüfte die Ausscheidung adialysabler Substanz durch den Harn bei gesunden und an verschiedenen Erkrankungen leidenden Männern. Bei Gesunden fand er täglich 0,87 bis 2,35 im Mittel 1,4 g, im Fieber höhere Werte. Bei Fleichkost nahm die tägliche Ausscheidung zu, bei Milchnahrung war sie sehr gering. Sie war also abhängig von der Eiweißzufuhr und vom Eiweißumsatz.

Vor allem lenkte dann Lichtwitz[43]) sein Augenmerk auf die Kolloide. Er stellte fest, daß der Harn Kolloide enthält, die auf Goldlösung eine Schutzwirkung ausüben. Sie sind darstellbar durch Dialyse, Alkoholfällung, Schütteln mit Benzin. Als wichtigstes Kolloid stellte er die Nucleinsäure fest; Harnstoff und Urochrom waren als Nichtkolloide wirkungslos.

Von diesen Tatsachen ausgehend, stellte Lichtwitz[44]) Untersuchungen an Harnen an, die bereits Sediment abgesetzt hatten, die also sicher in bezug auf ihren Kolloidzustand an Harnsäure gesättigt waren und prüfte, ob die Sedimentbildung in Abhängigkeit stünde von der Schutzwirkung der darin enthaltenen Kolloide. Die Größe dieser Schutzwirkung stellte er durch Prüfung der Zsigmondyschen Goldzahl fest. Er fand nun keine direkte Beziehung. Jedoch konnte er folgendes feststellen: Die Harne, welche das durch Kochen gelöste Sediment beim Abkühlen gleich wieder fallen ließen, hatten vor und nach dem Kochen gleiche Goldzahl, während diejenige, die das gelöste Sediment erst nach längerer Zeit wieder fallen ließen, nach dem Kochen eine erhöhte Goldzahl zeigten. Die Erhöhung wird dadurch hervorgerufen, daß sich das Kolloid durch Kochen weiter aufteilt und somit seine Gesamtoberfläche vergrößert, wodurch die Schutzwirkung erhöht wird.

Im Gegensatz zu den zahlreichen Arbeiten, die der Erforschung der chemischen und physiko-chemischen Eigenschaften der Harnsäure und ihrer Salze sowie ihrem Verhalten in Lösung und beim Ausfall gewidmet wurden, sind die Untersuchungen über die übrigen Sediment- und Steinbildner recht spärlich.

Am meisten hat man sich noch für die Entstehung des Phosphatsediments interessiert.

B. Die Phosphorsäure und ihre Salze.

Von den Salzen der Phosphorsäure kommen für den Ausfall nur die Ca- und Mg-Salze in Frage. Die Phosphorsäure ist eine dreibasische Säure. Die drei H-Ionen sind stufenweise abdissociiert. Die Abspaltung des ersten entspricht einer mittelstarken Säure. Das zweite H-Ion ist schon so wenig abdissociiert, daß die entsprechenden Salze eine beträchtliche Hydrolyse zeigen. Die Abspaltung des dritten H-Ion findet nur statt, wenn eine größere Menge von OH-Ionen zugegen ist.

Mit steigender Temperatur nimmt die Ionisierung der Phosphorsäure ab. Die Leitfähigkeit nimmt zwar bis zu 75 Grad zu, wegen der mit der Temperatur gesteigerten Ionenbeweglichkeit. Von 75 Grad an nimmt sie aber wieder ab, da dann die abnehmende Jonisation überkompensierend wirkt. Als dreibasische Säure bildet die Phosphorsäure mit den alkalischen Erden ein-, zwei- und dreibasische Salze. Außerdem sind noch basische Salze bekannt, welche die Formel des dreibasischen Salzes mit einem Basenüberschuß besitzen. Mit Ammoniak zusammen bildet das Magnesium ferner noch das Tripelphosphat (Phosphorsaure Ammoniakmagnesia).

Die Formeln der Salze mit ihrem Wassergehalt und die annähernde Löslichkeit, soweit sie bekannt ist, wird durch folgende Tabelle gegeben.

	Formel	Löslichkeit in kaltem Wasser
Ca. Salze		
Primär	$Ca(H_2PO_4)_2 + H_2O$	1,4 : 1000
Sekundär	$CaHPO_4 + 2\,H_2O$	0,15 : 1000
Tertiär amorph.	$Ca_3(PO_4)_2$	0,01 : 1000
Basisch amorph.	$Ca_3(PO_4)_2CaO$	unlöslich
Mg. Salze		
Primär	$Mg(H_2PO_4)_2 + 2\,H_2O$	leicht löslich
Sekundär kryst.	$MgHPO_4 + 14\,H_2O$	3,0 : 1000
„ amorph.	$MgHPO_4$	1,0 : 1000
Tertiär amorph.	$Mg_3(PO_4)_2$	0,2 : 1000
Basisch amorph.	$Mg_3(PO_4)_2MgO$	unlöslich
Phosphors. Ammoniak-Magnesia	$MgNH_4PO_4 + 6\,H_2O$	schwerlöslich

Wie man sieht, nimmt die Löslichkeit mit zunehmendem Basengehalt rapide ab. Die Ca-Salze sind weniger löslich als die Magnesiumsalze.

Die Löslichkeit des einbasischen Magnesiumphosphats ist eine gute, die des einbasischen Calciumphosphats immer noch eine so große, daß sich dieses Salz bei dem gewöhnlichen Ca-Gehalt des Harns nicht abscheidet. Es wird also zum Ausfall von Phosphaten nur dann kommen, wenn die Bedingungen in der Lösung derartige sind, daß sich die schwerlöslichen sekundären, tertiären oder basischen Salze bilden. Nun zerfällt das primäre Ca-Phosphat in rein wässriger Lösung, wenn diese

nicht zu verdünnt ist, schon in sekundäres Salz und freie Phosphorsäure nach der Gleichung:

$$Ca(H_2PO_4)_2 = H_3PO_4 + CaHPO_4.$$

Die Erscheinung erklärt sich aus der eintretenden Hydrolyse. Aus diesem Grunde kann auch die Löslichkeit in Wasser nicht bestimmt werden (obiger Wert soll nur einen Anhalt geben).

Das primäre Ca-Salz ist in wässriger Lösung sehr weitgehend dissociiert in die Ionen $Ca^{\cdot\cdot}$ und $2H_2PO_4'$. Das Produkt aus den in der Lösung vorhandenen Anionen H_2PO_4' und den durch die Dissociation des Wassers $H_2O<\begin{matrix}\overset{-}{OH}\\ \overset{+}{H}\end{matrix}$) entstandenen H-Ionen wird groß im Vergleich zu der mäßigen Dissociation des ersten H-Ions der Phosphorsäure. Es muß sich daher reichlich undissociierte H_3PO_4 bilden, während sich entsprechend viel H_2PO_4 in HPO_4-Ionen umwandeln müssen.

Nun gilt für das sekundäre Ca-Salz nach dem Massenwirkungsgesetz die Gleichung

$$Ca^{\cdot\cdot} \cdot HPO_4'' = CaHPO_4 \cdot k.$$

Das Löslichkeitsprodukt $Ca^{\cdot\cdot} \cdot HPO_4''$ ist, wie aus der geringen Wasserlöslichkeit des Salzes hervorgeht, außerordentlich klein. In der obigen Lösung wird dieses Produkt durch die auf hydrolytischem Wege entstandenen HPO_4-Ionen bei Gegenwart der großen Masse von Ca-Ionen überschritten. Es muß demnach sekundäres Ca-Salz ausfallen. Die Menge ist nach dem Massenwirkungsgesetz abhängig von der ursprünglichen Konzentration des primären Ca-Phosphats in der Lösung.

In einem nur einbasisches Ca-Phosphat enthaltenden Harn kommt es zu einem Ausfall von sekundärem Salz nicht wegen der starken Verdünnung und der Anwesenheit von anderen Kationen. Die Kationen Na, K, NH_4 teilen sich ja im chemischen Gleichgewicht in bestimmter Weise mit dem Ca in die Säuren. Es entstehen dabei undissociierte Molekel der entsprechenden Alkaliphosphate, welche leicht löslich sind. Dadurch wird die Löslichkeit des Ca-Salzes scheinbar erhöht.

Im Harn fällt darum ein Phosphatsediment nur aus, wenn sich infolge alkalischer Reaktion sekundäres resp. tertiäres Erdphosphat gebildet hat.

Die Folge einer Vermehrung der OH-Ionen in einer Lösung von Ca-Phosphat ist die Entstehung einer entsprechenden Menge von HPO_4'' resp. PO_4'''-Ionen, indem den Ionen H_2PO_4 resp. HPO_4 das H entzogen wird. Das bedeutet bei der Anwesenheit der Ca-Ionen nichts anderes als die Entstehung von sekundärem resp. tertiärem Salz in der Lösung, wie aus den Gleichungen der drei Salze hervorgeht.

$$\begin{aligned}&\text{Primär } Ca^{\cdot\cdot} \cdot (H_2PO_4')_2 = Ca(H_2PO_4)_2 \cdot k_1\\ &\text{Secundär } Ca^{\cdot\cdot} \cdot HPO_4'' = CaHPO_4 \cdot k_2\\ &\text{Tertiär } (Ca^{\cdot\cdot})^3 \cdot (PO_4''')_2 = Ca_3(PO_4)_2 \cdot k_3\end{aligned}$$

Da nun die Löslichkeitsprodukte vom primären zum tertiären Salz rapide abnehmen, muß in obigem Fall, genügende Konzentration vorausgesetzt, sekundäres resp. tertiäres Salz ausfallen.

Abgesehen von der Reaktion spielt natürlich im Harn für den Ausfall eines Phosphatsediments noch die Konzentration der Phosphorsäure und der alkalischen Erden eine Rolle, besonders des Calciums wegen der geringen Löslichkeit der Calciumsalze. Bemerkenswert ist aber, daß bei der sogenannten „Phosphaturie“ gewöhnlich die Gesamtphosphorsäuremenge nicht vermehrt gefunden wird, ganz ähnlich wie bei den reichlichen Harnsäuresedimenten auch mehr andere Umstände in Frage kommen, die die Lösungsbedingungen beeinträchtigen.

Bei Gegenwart von Ammoniak in größerer Menge, wie es bei der alkalischen Harngärung entsteht, fällt die Phosphorsäure mit dem Mg zusammen mit Vorliebe als Tripelphosphat aus.

C. Die Oxalate.

Die Löslichkeit der Oxalate im Harn hängt nach Klemperer[5] ab von der Konzentration der Oxalsäure. Sie wird begünstigt durch stark saure Reaktion, sowie durch einen großen Gehalt an Magnesium bei geringer Kalkmenge. Am besten beträgt das Verhältnis von Kalk zu Magnesia 1:0,8 bis 1,2 und die Magnesiamenge mehr als 20 mg pro 100 ccm. Im übrigen sind diese Verhältnisse noch kaum erforscht.

D. Anhang: Frage der Steinbildung in den Harnwegen.

Ich möchte nun noch auf die Frage der Steinbildung in den Harnwegen insoweit eingehen, als es mit Rücksicht auf meine später erwähnten Untersuchungen notwendig ist. Da man annahm, daß mit der Lösung des Problems der Löslichkeit und des Ausfalls von Steinbildnern die Steinfrage nicht gelöst sei, ist von den meisten Autoren ein besonderes Gewicht auf das organische Gerüst der Steine gelegt worden. Darin glaubte man die Ursache für die steinartige Verschmelzung der Harnniederschläge zu finden. Das Problem schien sich darauf zuzuspitzen, die Herkunft der Stoffe zu ergründen, die das organische Gerüst der Steine bilden.

So gelangte Ebstein[11]) bei seinen bekannten Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß das organische Gerüst die Conditio sine qua non für die Steinbildung abgebe und fand dafür als Quellen in den Harnwegen einmal nekrotisch gewordene Nierenepithelien beim Harnsäureinfarkt der Neugeborenen, in der Gichtniere des Erwachsenen und bei manchen anderen Nierenaffektionen und zweitens abgeschilferte Epithelien der Harnwege, die sich infolge eines „epithelialen Katarrhs“ in reichlicherer Menge vorfinden sollten. Ebstein nimmt also eine spezifische, dem normalen Harn fehlende, Stützsubstanz an und betrachtet die Bildung des organischen Gerüsts als das primäre. Außerdem hält er aber noch eine Anreicherung des Harns mit Steinbildnern infolge einer Diathese oder durch amoniakalische Harngärung für notwendig. Die Steinbildner sollen sich dann in die organischen Massen einlagern.

Gegen diese Theorie sprechen sehr gewichtige Momente. Von Moritz[30]) ist nachgewiesen, daß jedes Sediment, ja jeder einzelne

Krystall ein organisches Gerüst besitzt, welches bei der Auflösung des Krystalls als „Schatten“ zurückbleibt.

Aschoff[1]) hat dann am experimentellen Harnsäureinfarkt bei Tieren gezeigt, daß es zu einer Nekrose der ausscheidenden Nierenepithelien nur in geringem Maße und nur stellenweise bei sehr großer Überschwemmung mit der Säure kommt, daß aber trotzdem die ganze Masse der ausgeschiedenen Harnsäure ein organisches Gerüst besitzt.

Schreiber[81]) hat ferner erwiesen, daß beim Ausfall von Harnsäure in Eiweißlösungen sich jeder Krystall mit einem Gerüst versieht.

Noch weiter in ihrer Anschauung bezüglich der Rolle, welche die organischen kolloidalen Substanzen bei der Steinbildung spielen, gehen Autoren wie Lichtwitz und Schade.

Lichtwitz[45]) stellt sich vor, daß die durch die normalen Harnkolloide in Lösung gehaltenen Steinbildner durch Fällung der Kolloide zum Ausfall gebracht werden. Er meint, es könnten z. B. die geringen Eiweißmengen des Harns mit der Nucleinsäure reagieren. Der Harn soll in das ausgeflockte Kolloid hineindiffendieren, und sich hier, wo der Kolloidschutz völlig fehlt, seiner Steinbildner entledigen.

Schade[78]) nimmt eine Wechselwirkung der kolloiden und krystalloiden Bestandteile an. Die kolloidalen Teilchen in der Lösung beladen sich infolge der Adsorptionskräfte an ihrer Oberfläche mit Krystalloiden. Durch diese Beschwerung flocke einerseits das Kolloid aus. Anderseits komme es zum Ausfall der Steinbildner durch ihre Konzentrationserhöhung an der Oberfläche. Er legt den Hauptwert auf die irreversibel ausfallenden Kolloide und hält das Fibrin, welches bei einer Entzündung der Harnwege in den Harn gelange, für den wesentlichen Faktor bei der Steinbildung.

Im Gegensatz zu der Kolloidtheorie steht eine andere Auffassung, die gegenwärtig hauptsächlich Aschoff[1]) vertritt und der ich mich auf Grund meiner Untersuchungen anschließen muß. Die Vertreter der Krystalloidtheorie nehmen an, daß die Kolloide bei der Steinbildung eine rein passive Rolle spielen, daß das organische Gerüst nur eine Begleiterscheinung darstellt. Das Primäre ist der Ausfall der Steinbildner wegen starker Übersättigung. Da dieser in kolloidhaltiger Lösung erfolgt, versehen sie sich infolge der Adsorptionwirkung mit einem organischen Gerüst genau wie der Harnsäurekrystall, der sich im Schreiberschen Versuch in Eiweißlösung bildet.

Abgesehen von den vorher erwähnten Gründen wird diese Ansicht gestützt durch die früheren Experimente von Ebstein und Nicolaier[10]), die bei Tieren durch Oxamidfütterung, also durch reichliche Zuführung und Überschwemmung der Harnwege mit einem Steinbildner, eine richtige Steinbildung hervorrufen konnten. Daß der Versuch mit Harnsäure nicht 'gelang, spricht natürlich nicht dagegen. Der Grund liegt einfach in der Schwierigkeit, Harnsäure auf experimentellem Wege in genügender Menge in den Nieren zur Ausscheidung zu bringen. Auch die ausgezeichneten analytischen Untersuchungen der Harnsteine von

Kleinschmidt[80]) sowie meine eigenen Studien sprechen sehr für die primäre Steinbildnertheorie. Sie werden am Schluß dieser Arbeit behandelt werden.

Zweites Kapitel.

Stellung des Problems: Die hohe Löslichkeit der Harnsäure im Harn.

A. Quadriuratfrage.

Als ich an die Frage des chemischen Gleichgewichts im Harn, insbesondere der Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure unter verschiedenen Bedingungen herantrat, war es meine erste Aufgabe, über das Wesen der Quadriurate Klarheit zu schaffen. War es richtig, daß die Harnsäure im Harn, wie von älteren Autoren, so von Bence Jones und Roberts, angenommen wurde, in besonderer Verbindung als übersaures Salz auftritt, so war die Löslichkeitsfrage erst nach Bestimmung der physikalisch-chemischen Konstanten dieses Salzes zu lösen. Es war auch klar, daß in diesem Falle das Problem ein recht schwieriges wurde, weniger wegen des Hinzutretens einer weiteren Verbindung der Harnsäure, deren Entstehungen wiederum an bestimmte Bedingungen in der Lösung geknüpft sein müßte, als wegen der den Quadriuraten zugeschriebenen Besonderheit der Zersetzlichkeit in rein wäßriger Lösung, die das Auffinden der Konstanten und überhaupt ein aussichtsreiches Arbeiten fast zur Unmöglichkeit machte.

Andernfalls kamen nur die Eigenschaften der reinen Harnsäure und ihrer sauren Salze in ihrer Beziehung zu den übrigen Harnbestandteilen in Betracht.

Die Frage der Quadriurate hat sich folgendermaßen entwickelt:

Im Jahre 1862 zeigte Bence Jones[6]) zuerst die Eigenschaft des amorphen Harnsediments, sich mit Wasser in freie Harnsäure und saures Salz (Monometallurat) zu spalten. Löste er Sediment in Wasser, so ging ein Teil in Lösung, ein anderer blieb ungelöst. Er konnte nun zeigen, daß der ungelöste Rückstand aus reiner Harnsäure bestand, während die Lösung Monometallurat enthielt. Dementsprechend ergaben seine Analysen stets mehr Harnsäure, als dem Urat entsprochen hätte. Der Überschuß war bei der Analyse dreier verschiedener Sedimente nicht der gleiche, aber wenn er die 3 Analysen zusammenwarf, bekam er fast genau doppelt so viel Harnsäure heraus, als beim sauren Urat an die vorhandenen Basen hätte gebunden sein können. Er konnte also die Erfahrung Scherers bestätigen und vermutete danach eine besondere Verbindung, bei der 1 Mol. einfach saures Urat locker mit 1 Mol. Harnsäure verkettet sein sollte.

Zum Beweis seiner Vermutung stellte er das Salz künstlich her, indem er Harnsäure in Natron- oder Kalilauge löste und langsam Essigsäure oder Phosphorsäure bis zu stark saurer Reaktion zufügte. Der ausgefallene Niederschlag zeigte die charakteristische Eigenschaft des amorphen Uratsediments, die Wasserzersetzlichkeit, und 2 Analysen

eines derartigen Kaliumsalzes ergaben annähernd das verlangte Verhältnis zwischen Harnsäure und Base. Im Hinblick auf das ebenso gebaute Salz der Oxalsäure, das Quadroxalat, nannte er das entsprechende harnsaure Salz „Quadriurat“, das also die Formel:

$$\begin{matrix} H_2\,(C_5H_2N_4O_3) \\ MH\,(C_5H_2N_4O_3) \end{matrix}$$

ıaben sollte.

Nun war aber das Verhältnis zwischen Harnsäure und harnsaurem ȝalz in den Bence Jonesschen Analysen nur annähernd 1 : 1, nämlich .,27 : 1 oder 1,12 : 1. Andererseits zeigten manche ähnlich hergestellte ȝalze keine Wasserzersetzlichkeit. Heißes Wasser löste oft das Sedinent, ohne daß ein Rückstand von reiner Harnsäure zurückblieb. ȝomit war die Frage, ob das Quadriurat eine chemische Bindung oder loß ein Gemisch darstellt, noch offen und in der Folge wurden keine liesbezüglichen Untersuchungen unternommen, bis Roberts nach 0 Jahren (1892) das Studium des Quadriurats wieder aufnahm und s auf ein möglichst verschiedenartiges Material ausdehnte. Außer Iarnsedimenten zog er Vogel-, Schlangenexkremente und künstlich rzeugte Salze in seinen Betrachtungskreis und untersuchte die einzelnen laterialien nach verschiedenen Richtungen, qualitativ in bezug auf ihre Vasserzersetzlichkeit, auf ihr mikroskopisches Aussehen und dergleichen, uantitativ bezüglich des Verhältnisses von Harnsäure zu Basen, sowie lurch seine sogenannten „Wasseranalysen“ daraufhin, wie groß der lurch Wasser abgespaltene Anteil der freien Harnsäure zu dem in ösung gehenden salzartigen wäre.

Die Wasserzersetzlichkeit konnte Roberts bestätigen und sie mikrokopisch verfolgen. Wenn er abfiltriertes, getrocknetes und sorgfältig nit rektifiziertem Spiritus gewaschenes Harnsediment auf dem Objekträger mit einem Tropfen Wasser zerrieb, so beobachtete er nach bis 10 Minuten das Auftreten von Harnsäurekrystallen. In $^1/_2$ bis . Stunde war das ganze Gesichtsfeld damit erfüllt. Wenn er von eit zu Zeit frisches Wasser zusetzte, war schließlich scheinbar alles n Harnsäurekrystalle umgewandelt.

Dieselbe Erscheinung zeigten nun auch die Exkremente der Vögel ınd Schlangen. Der einzige Unterschied war der, daß sie mikroskoisch, wenn sie frisch und unzersetzt waren, kleine Kugeln mit radiärer rystallinischer Struktur darstellten, die im polarisierten Licht ein chwarzes Kreuz zeigten. Sie wiesen also keinen rein amorphen, sondern inen krystallinischen Bau auf.

Bei den Analysen ergab sich folgendes Verhalten:

Harnsediment ergab ganz wechselnde Resultate, und zwar, wie Roberts meint, weil das Sediment im Harn unter Bedingungen steht, die ein allmähliches Freiwerden der Harnsäure bewirken. Außerdem war das Sediment aus vielen Harnen gesammelt worden und daher nicht frisch zur Untersuchung gekommen. Um frisches Sediment, jedoch unter der Einwirkung des Harns zu gewinnen, setzte er einem Harn

Natriumkarbonat bis zu stark alkalischer Reaktion hinzu und schüttelte ihn bei Siedehitze mit einem Überschuß von freier Harnsäure. Das Filtrat wurde schnell abgekühlt, das ausgefallene Sediment mit Spiritus gewaschen und bei 37° getrocknet. Dabei ist, wie Roberts ausdrücklich bemerkt, ein genaues Treffen der Reaktion nötig, um im erhaltenen Sediment das dem Quadriurat entsprechende Verhältnis von Harnsäure zur Base zu erhalten. Andernfalls bekommt man zu viel oder zu wenig Harnsäure. Bei langsamem Abkühlen erhielt er in diesem Falle Kugeln mit radiärer Streifung, wie die der Vogel- und Schlangenexkremente.

Die „Wasseranalyse" wurde so vorgenommen, daß etwa 0,4 g Substanz in 1 Liter langsam bis fast zum Kochen erwärmten Wassers zur Lösung gebracht wurde. Beim Abkühlen fiel allmählich freie Harnsäure aus. Diese wurde nach 48 Stunden abfiltriert und gewogen. Im Filtrat wurde dann der gelöste Anteil von harnsaurem Salz bestimmt, indem reichlich Salzsäure zugesetzt und die ausgefallene Harnsäure nach 48 Stunden bestimmt wurde. Das nach dieser Methode analysierte künstliche Sediment ergab ein Verhältnis von Säure zu Salz wie 0,08 : 0,077 oder wie 0,164 : 0,159 entsprach also etwa den Bedingungen des Quadriurats.

Vogelexkremente zeigten bei der Wasseranalyse das verlangte Verhältnis, wogegen Schlangenexkremente einen erheblichen Überschuß an freier Harnsäure ergaben, was Roberts auf ein allmähliches Freiwerden der Harnsäure während der langen Zeit (6 bis 7 Wochen), welche die Exkremente im Schlangenleib verbleiben, zurückführt. Das Resultat der chemischen Analyse eines inneren, weniger zersetzten Stückes möge hier als Beispiel angeführt sein.

10 g Schlangenexkremente enthalten:

Harnsäure	8,280 g
Kalium	0,333 „
Natrium	0,106 „
Ammoniak	0,192 „
Spuren Kalk und organische Substanz	1,089 „
	10,000 g

Danach wäre die als Quadriurat an Basen gebundene Harnsäuremenge gleich . . . . 8,071 g,
die freie Harnsäure gleich . . 0,209 „.

Roberts kommt dabei zu einem ähnlichen Analysenergebnis wie William Prout[65]), der bereits im Jahre 1815 die Schlangenexkremente einer chemischen Untersuchung unterzog und folgende Werte fand:

Harnsäure	90,16 g
Kalium	3,45 „
Ammoniak	1,70 „
Kaliumsulphat mit einer Spur Natriumchlorid	0,95 „
Calciumphosphat, Calciumcarbonat, Magnesia	0,80 „
Organisches Material	2,94 „
	100,00 g.

Roberts stellte ferner das Salz in reiner Lösung künstlich her. Da er erkannte, daß die Bence Jonessche Darstellung durch Zufügen von Essigsäure zu einer Auflösung von Harnsäure in Natron- oder Kalilauge den Nachteil der Unsicherheit in bezug auf die Gleichmäßigkeit der Resultate hat, schüttelte er 1 g Harnsäure mit 100 ccm kochender 5 prozentiger Natriumacetatlösung und kühlte das Filtrat schnell in Eis. Der Niederschlag wurde auf dem Filter gesammelt, mit Alkohol gewaschen und bei 37° getrocknet. Auf diese Weise erhielt er Salze, die sowohl bei der Wasseranalyse, als auch bei der gewöhnlichen Bestimmung von Harnsäure und Base meistens den Bedingungen gut entsprachen.

Obwohl Roberts nun ausdrücklich bemerkte, daß häufig Analysen auch abweichende Resultate ergaben, zog er doch aus obigen Bestimmungen den Schluß, es handle sich nicht um Gemenge von Harnsäure und Salz, sondern um echte chemische Verbindungen, um Quadriurate im engeren Sinne des Wortes. Die Abweichung glaubte er damit erklären zu können, daß die Lösung je nach der Reaktion neben dem Quadriurat auch freie Harnsäure oder aber einfachsaures Salz enthielte und daß das Quadriurat beim Ausfall diese Stoffe mitrisse.

Roberts kam also zu dem Schluß, daß die Quadriurate echte Salze seien und daß das Harnsediment sowohl wie auch die Vogel- und Schlangenexkremente im frischen Zustand die Harnsäure im wesentlichen in Gestalt dieses übersauren Salzes enthielten, daß man aber bei der Analyse oft deshalb einen Überschuß an freier Harnsäure fände, weil das Salz in Lösung eine Tendenz zeige, Harnsäure frei zu machen und man nicht immer in der Lage sei, das Sediment frisch genug von der Lösung zu trennen.

Als charakteristische Eigenschaften für die Quadriurate gab Roberts an, daß sie amorphe Salze darstellen oder aber solche von Kugelgestalt mit radiärer Krystallanordnung mit einem schwarzen Kreuz im polarisierten Licht, daß sie sich in keinem Lösungsmittel unzersetzt halten mit Ausnahme von normalem Harn, daß sie endlich durch Wasser gespalten werden in Harnsäure und einfach saures Salz.

1900 veröffentlichten dann Tunnicliffe und Rosenheim[83]) eine Arbeit, in der die Analysen von Roberts unter Vermeidung einiger von ihm dabei gemachter Fehler wiederholt wurden. Zur Bereitung künstlicher Salze lösen die Autoren Harnsäure in 3 resp. 5 prozentiger Acetatlösung, ferner in 2 und 5 prozentiger Phosphatlösung. 3 prozentiges Natriumacetat ergab fast nur Harnsäure, 5 prozentige Acetatlösung einen Überschuß von Harnsäure, während die Salze aus Natriumhosphatlösungen zu wenig Harnsäure enthielten. Ein ebenso wechselndes Verhalten zeigten ähnlich bereitete Ammonium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumsalze, sowie die natürlichen und die nach Roberts erzeugten künstlichen Harnsedimente, so daß die Autoren zu dem Schluß kommen, es könne sich nur um Gemische von Harnsäure mit einfach saurem Urat handeln. Auch wurde diese Annahme dadurch wahrscheinlich gemacht, daß nach den Analysen von Harnsedimenten von Scherer und

Bence Jones der Gehalt an Basen ebenso sehr wechselt wie der Harnsäuregehalt.

Da dem Salz durch diese Auffassung jede chemische Eigenart abgesprochen war, mußten die als Charakteristika beobachteten Erscheinungen anders gedeutet werden. Tunnicliffe und Rosenheim erklären die Wasserzersetzlichkeit durch ein Herauslösen des löslichen einfachsauren Salzes und durch eine Umwandlung kolloider Harnsäure in krystallinische. Eine derartige Umwandlung muß nach den Autoren angenommen werden, da ein Gemisch aus krystallinischer Harnsäure und krystallinischem Urat keine Zersetzlichkeit aufweist.

Von neueren Autoren beschäftigen sich mit der Frage der Quadriurate vor allem Ringer[68]). Er hielt es nach den Untersuchungen von Bence Jones und Roberts für wahrscheinlich, daß im Sedimentum lateritium die Harnsäure in Gestalt des wirklichen Quadriurats auftritt und suchte die Bedingungen für seine Entstehung und möglichst ihre Grenzen festzustellen, indem er die Frage vom Standpunkt der heterogenen Gleichgewichtslehre betrachtete. Ausgehend von dem Gedanken, daß die Acidität der Lösung dabei eine Hauptrolle spielen müßte, untersuchte er die Einstellung des Gleichgewichts im System Wasser, Harnsäure, Natronlauge und Phosphorsäure. Dabei variierte er die Harnsäure und Natronlaugemengen, während er der Einfachheit halber die Phosphorsäurekonzentration konstant wählte, und zwar gleich 2,076 g P_2O_5 pro Liter, entsprechend der mittleren Konzentration im Harn.

Da er dabei auf schwierige Verhältnisse stieß, vereinfachte er seine Lösung durch Weglassen der Phosphorsäure und untersuchte das System Harnsäure, Natronlauge, Wasser. Zur Vervollständigung löste er dann auch Harnsäure in Di- und Trinatriumphosphatlösung verschiedener Konzentration und wiederholte die Versuche mit Kaliumsalzen. Durch die Variation der Menge von Natronlauge, die er zu einer Phosphorsäurelösung von konstanter Konzentration hinzufügte, erzeugte er Lösungen der verschiedensten Gemische von primärem und sekundärem Phosphat, also Lösungen von verschiedener Acidität. Diese wurden mit Harnsäure oder mit primärem Urat bei 18° im Thermostaten geschüttelt. Nach längerer oder kürzerer Zeit wurde der Bodenkörper mikroskopisch geprüft und die Lösung analysiert. Er erwartete, daß er auf diese Weise die Bedingungen würde ausfindig machen können, unter denen das Quadriurat entsteht. Theoretisch müßten sich bei den Ringerschen Versuchen folgende Vorgänge abspielen: Schüttelt man Harnsäure mit einer nach der alkalischen Seite zu liegenden, viel sekundäres Phosphat enthaltenden Lösung, so muß sich Harnsäure als Natriumurat lösen, wobei sich sekundäres in primäres Phosphat umwandelt. Wird die Löslichkeitsgrenze für das gebildete Urat dabei überschritten, so muß Urat ausfallen, während sich, solange die Lösung noch alkalisch genug ist, neue Harnsäure löst. Schließlich kommt der Prozeß zum Stillstand und es müssen, falls genügend reine Harnsäure vorhanden war, zwei feste Phasen als Bodenkörper auftreten, nämlich Harnsäure und Urat, während sich die Lösung mit beiden im Gleich-

gewicht befindet. Dann muß sich auch eine ganz bestimmte Acidität eingestellt haben.

Schüttelt man umgekehrt Mononatriumurat mit einer nach der sauren Seite zu liegenden, viel primäres Phosphat enthaltenden Mischung, so muß aus dem gelösten Urat Harnsäure in Freiheit gesetzt werden und ausfallen, wobei sich primäres in sekundäres Phosphat umwandelt. Dabei muß die Acidität abnehmen. Ist genügend Urat genommen worden, so muß zum Schluß wieder Harnsäure und Urat als Bodenkörper auftreten und sich eine bestimmte Acidität einstellen. Und zwar müßte sich das Gleichgewicht natürlich sowohl im ersten wie im zweiten Falle, also ob es von der einen oder von der anderen Seite her erreicht wurde, ganz in der gleichen Weise einstellen. In beiden Fällen müßte schließlich bei gleicher Acidität die Lösung den nämlichen Gehalt an gelöster Harnsäure aufweisen.

Löst man nun aber Harnsäure resp. Urat in einer Mischung, die nahe dem Neutralpunkt liegt, so ist die Möglichkeit gegeben, daß das übersaure Salz, das Quadriurat, falls ein solches existiert, zum Ausfall kommt.

In bezug auf das Quadriurat ergaben die Ringerschen Versuche, daß sich unter keiner Bedingung ein solches im Bodenkörper zeigte, daß vielmehr saures Urat oder Harnsäure oder ein Gemisch von beiden ausfiel. Ringer schließt daraus auf die Instabilität des Quadriurats, das sich eben in der Lösung im Gegensatz zum Harn sofort zersetze.

Weiterhin stellte sich aber die bemerkenswerte Tatsache heraus, daß sich das Gleichgewicht zwischen Bodenkörper und Lösung nur von der einen Seite her, nämlich nur beim Schütteln von Natriumurat mit saurer Phosphatlösung einstellt. In diesem Falle erhielt Ringer bei kürzerer und längerer Schütteldauer (3 bis 10 Tage) die gleichen Löslichkeitswerte 208,0 und 210,8 mg Harnsäure pro Liter bei etwa derselben Acidität (3×10^{-7}).

Im andern Fall dagegen ergaben die Analysen sehr wechselnde Resultate, was, wie Ringer ganz richtig bemerkt, mit den Übersättigungserscheinungen der Harnsäure und ihrer Salze in Lösung zusammenhängt. Nach dieser Richtung müssen die Ringerschen Versuche später diskutiert werden.

Etwa gleichzeitig mit Ringer unternahm ich[34]) unabhängig von ihm Untersuchungen über die Quadriurate. Auch ich ging von dem Gedanken aus, daß der Aciditätsgrad der Lösung für den Ausfall des Quadriurats das ausschlaggebende Moment wäre und suchte wie Ringer von beiden Seiten her das Salz zu erzielen, einerseits durch Eintragen von Harnsäure in schwach alkalische Lösungen nach dem Vorgang von Roberts, andererseits durch Zusammenbringen eines schwach sauren Phosphats mit dem gewöhnlichen Urat. Während eine starke Säure aus dem Urat einfach Harnsäure in Freiheit setzt, war bei einer schwachen Säure die Möglichkeit gegeben, daß statt dessen das übersaure Salz als Bodenkörper auftritt. Im umgekehrten Fall konnte Harnsäure in einer ganz schwach alkalischen Lösung gelöst zur Bildung und zum Ausfall des Quadriurats führen.

Es stellte sich nun heraus, daß die Salze, die durch tropfenweises Zufügen von 20 prozentiger Mononatriumphosphatlösung zu einer übersättigte Natriumuratlösung entstanden, zwar öfter die ungefähre Zusammensetzung des Quadriurats hatten, daß aber eine Abspaltung von Harnsäure bei Wasserzusatz nicht konstatiert werden konnte. Der Einfluß der Acidität auf die Art des abgeschiedenen Salzes war deutlich zu erkennen. Wurde zu viel Phosphatlösung zugefügt, so ergab die Analyse zu viel Harnsäure.

Auf dem anderen Wege konnte die Alkalität der Lösung durch die Wahl des Salzes und durch die Konzentration variiert werden. Nach dieser Richtung hin wurden die Versuche von Tunnicliffe und Rosenheim weiter ausgedehnt. Meistens wurden auf diesem Wege Salze erhalten, die sich mit Wasser gut zersetzten. Benutzt wurden hauptsächlich Acetatlösungen verschiedener Konzentration von 1 bis 20 prozentig, ferner Natriumborat, Dinatriumphosphatlösungen usw.

Ganz allgemein konnte festgestellt werden, daß das Verhältnis von Harnsäure zur Base um so kleiner wurde, je alkalischer die Lösung gewählt war. Bei dem wegen der Schwäche der Borsäure durch hydrolytische Spaltung stark alkalisch reagierenden Natriumborat resultierte Mononatriumurat, beim Dinatriumphosphat im wesentlichen Urat, dazu etwas freie Harnsäure. Bei den Acetatlösungen ging mit fallender Konzentration, also mit sinkender Alkalität der Harnsäuregehalt in die Höhe. Ein dem Quadriurat entsprechendes Verhältnis von 1 Molekül Base und 2 Molekülen Harnsäure wurde ungefähr mit 5 prozentiger Acetatlösung erreicht. Durch die Versuche konnte gezeigt werden, daß man imstande ist, je nach Wahl der Lösung einen Bodenkörper zu erzeugen, der alle Übergänge aufweist von reiner Harnsäure bis zum Mononatriumurat. Unter bestimmten Bedingungen erhält man daher natürlich auch einen Niederschlag, der auf 1 Molekül Base 2 Moleküle Harnsäure enthält, woraus aber niemals geschlossen werden darf, wie es Roberts tat, daß es sich deshalb um eine chemische Bindung, ein echtes Salz handelt. Vielmehr spricht alles dafür, daß wir hier Gemische vor uns haben.

Theoretisch läßt sich das Entstehen dieser Gemische und ihre Abhängigkeit von der Stammlösung leicht begründen. Da diese Betrachtungen auch von allgemeiner Wichtigkeit sind und sich auf die Verhältnisse im Harn übertragen lassen, mögen die Ausführungen in meiner Arbeit hier wörtlich zitiert werden:

„Gehen wir näher auf die Reaktionen ein, die eintreten, wenn in heiße Natriumacetatlösung Harnsäure eingebracht wird. In der Natriumacetatlösung können wir unterscheiden, einen undissoziierten Anteil NaE und einen dissoziierten in die Ionen Na und E gespaltenen Teil. Dazu haben wir die Moleküle und Ionen des Wassers, wiederum den nichtdissoziierten Anteil H_2O und die Ionen H und OH. Die Ionen E und die Ionen H können jedoch nicht nebeneinander bestehen, da die Essigsäure eine schwache Säure, d. h. wenig dissoziiert ist und zudem hier durch die gleichzeitig anwesenden übrigen Acetationen ihre Dissoziation

noch erheblich zurückgedrängt wird. Es treten deshalb diese Ionen zusammen zu dem elektrisch neutralen Essigsäuremolekül EH. Auf diese Weise kommt es zu einer Verarmung an H- und E-Ionen und zu einem Überschuß an Na- und OH-Ionen, d. h. die Lösung ist alkalisch. (Nebenbei sind diese Verhältnisse bildlich dargestellt.)

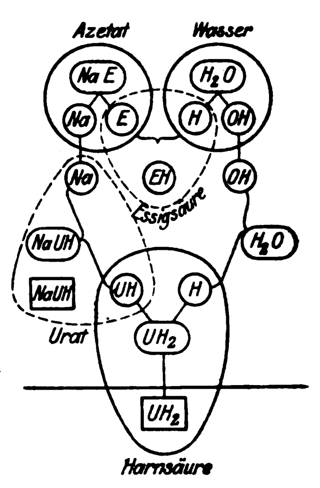


Abb. 1. Die ausgezogenen Kreise umschließen die Ausgangssubstanzen, die punktierten die resultierten neuen Substanzen.

In diese Lösung soll nun Harnsäure hineingebracht werden. Wir haben dann ungelöste Harnsäure $\boxed{UH_2}$, gelöste Harnsäure als neutrales Molekül UH_2 und Harnsäureionen UH und H. Die Abdissoziation des 2. H-Ions der Harnsäure kommt wegen der Geringfügigkeit hier gar nicht in Frage. Die H-Ionen der Harnsäure und die im Überschuß vorhandenen OH-Ionen können nebeneinander nicht bestehen und treten zum Wassermolekül zusammen. Andererseits treten die UH-Ionen zu den Na-Ionen in Beziehung und schließen sich zum Teil zu neutralen NaUH-Molekülen zusammen. Sobald die Ionen der Harnsäure auf diese Weise entfernt sind, muß der undissoziierte Anteil der Harnsäure zum Teil dissoziieren und ein Teil der ungelösten Harnsäure sich lösen, um wiederum für den verloren gegangenen nicht dissoziierten Anteil einzutreten, da dieser ja konstant bleiben muß. Andererseits muß sich Wasser dissoziieren, wenn die UH-Ionen in Anspruch genommen werden, und die gleichzeitig damit entstandenen H-Ionen müssen mit E-Ionen zu weiteren Essigsäuremolekülen zusammentreten. In dem Maße also, als sich Harnsäure löst, wird Essigsäure in Freiheit gesetzt.

Dieser Vorgang der Harnsäurelösung und Essigsäurebildung geht so lange weiter, bis sich ein Gleichgewicht hergestellt hat, das dann erreicht ist, wenn sich die Harnsäure uud die Essigsäure in ihrer Wirkung die Wage halten. Je mehr harnsaures Salz sich nämlich gebildet hat, desto schwächer wird durch die zurückgehende Dissoziation die Harnsäure und desto stärker wird die Gegenwirkung der sich mehrenden Essigsäure.

Es hat sich nun so viel NaUH gebildet, daß die Löslichkeitsgrenze überschritten ist. Da jedoch die harnsauren Salze in Lösungen sehr zur Übersättigung neigen, fällt noch kein Salz aus.

Nun wird die überschüssige, nicht gelöste Harnsäure abfiltriert (was in der Figur durch den großen Querstrich angedeutet ist), und das Filtrat in Eis gekühlt. Dadurch wird das Gleichgewicht gestört. Denn einmal wird durch die Abkühlung das Löslichkeitsprodukt des Biurats (Na $\times$ UH) stark verkleinert, d. h. die Na- und UH-Ionen können in der vorhandenen großen Anzahl nicht mehr nebeneinander

bestehen, sie müssen sich vielmehr zu neutralen NaUH-Molekülen zusammenschließen. Dadurch entstehen in der Lösung so viele NaUH-Moleküle, daß die Löslichkeitsgrenze überschritten wird und ein Teil als Bodenkörper ausfällt. Andererseits muß aber auch Harnsäure ausfallen, da durch die Abkühlung das Löslichkeitsprodukt der Harnsäure UH $\times$ H ebenfalls verkleinert wird. Es müssen deshalb UH- und H-Ionen zu neutralen Molekeln zusammentreten, für die wiederum die Löslichkeitsgrenze überschritten wird. Wir erhalten also ein Gemisch von Biurat und Harnsäure.

Es ist nun die Frage zu erörtern, wie sich das Mengenverhältnis zwischen Urat und Harnsäure gestalten wird, wenn wir Acetatlösungen verschiedener Konzentration anwenden. Nehmen wir an, unsere bisherigen Betrachtungen hätten einer mittleren Konzentration gegolten und sehen wir zu, wie sich die Verhältnisse bei höherer Konzentration ändern.

Je stärker die Acetatlösung ist, desto alkalischer ist sie auch wegen der stärkeren hydrolytischen Dissoziationen. Je mehr OH-Ionen aber in der Lösung vorhanden sind, desto mehr Harnsäure wird sich auch lösen können und desto mehr Urat wird sich bilden. Da wir hier also in der Lösung mehr Na-Ionen und auch mehr UH-Ionen als vorhin haben wird natürlich in der Kälte mehr Natriumurat ausfallen.

Anders dagegen verhält es sich mit dem Ausfallen der Harnsäure. Da wir in der Lösung wegen der stärkeren Alkalescenz weniger H-Ionen haben, aber, wie wir eben sahen, mehr UH-Ionen, braucht nicht mehr Harnsäure auszufallen, da ja das Löslichkeitsprodukt H $\times$ UH dasselbe ist wie bei niederer Acetatkonzentration. Wieviel Harnsäure ausfällt, ob weniger oder mehr oder ebenso viel wie im vorigen Fall, hängt davon ab, ob die Abnahme der H-Ionen oder die Zunahme der UH-Ionen überwiegt. Im ersteren Fall fällt weniger, im letzteren mehr Harnsäure aus. Halten sich Abnahme und Zunahme die Wage, so wird die ausgefallene Harnsäuremenge die gleiche sein. Welcher Fall vorliegt, läßt sich theoretisch so ohne weiteres nicht voraussehen. Jedoch ist eine Zunnahme der Harnsäuremenge unwahrscheinlich, das Experiment lehrt uns aber, daß bei höherer Acetatkonzentration die Harnsäuremenge abnimmt.

Bei Acetatlösungen geringerer Konzentration gelten die entgegengesetzten Betrachtungen, und es erübrigt sich deshalb, hier noch näher darauf einzugehen."

Konnte ich durch obige Untersuchungen den Wahrscheinlichkeitsbeweis dafür erbringen, daß Salze im Sinn des Quadriurats nicht existieren, so gelang es mir[85]) später, die Frage durch physikalisch-chemische Untersuchungen des Verhaltens der Harnsäure in Uratlösungen einwandfrei zu entscheiden. Gibt es ein echtes Quadriurat, so stellt es ein komplexes Salz aus 1 Molekül Harnsäure und 1 Molekül Monometallurat dar. Es hat die Form $\frac{MU}{HU}$.

Wenn es zum Ausfall eines komplexen Salzes aus einer Lösung

kommen soll, muß dieses Salz sich vorher in der Lösung gebildet haben. Bilden sich aber überhaupt Komplexe zwischen Harnsäure und Urat, so muß diese Bildung in wäßriger Lösung beim Zusammenbringen beider Stoffe eintreten. Ob dieses geschieht, läßt sich durch Bestimmung der Löslichkeit der Harnsäure feststellen.

Wird Harnsäure in einer Lösung von Mononatriumurat gelöst, so muß die Löslichkeit kleiner sein, als in reinem Wasser, falls sich keine Komplexe von Harnsäure und Urat, also kein Quadriurat in der Lösung bildet, da die Harnsäure mit dem Urat das Harnsäureanion gemeinsam hat und darum ihre Dissoziation zurückgedrängt wird. Weil nun der nicht dissoziierte Anteil der Harnsäure in der Lösung derselbe sein muß wie in Wasser, der dissoziierte aber geringer ausfällt, muß auch die Löslichkeit kleiner sein als in Wasser, und zwar genau um das Maß, um das die Dissoziation verringert ist.

Die Harnsäure ist in wäßriger Lösung nur wenig dissoziiert. Es wird also auch die Löslichkeitsabnahme durch die Anwesenheit eines gleichen Ions keine sehr erhebliche sein können und sie wird im höchsten Falle so groß werden, als der Dissoziationsgrad in Wasser beträgt. Bei 18° hat die Harnsäure in gesättigter Lösung einen Dissoziationsgrad von 0,116 bei einer Löslichkeit von 0,025 g pro Liter. Der dissoziierte Anteil beträgt also 0,0029 g. Die Löslichkeit in Uratlösung könnte also höchstens auf den Wert 0,025—0,0029 g = 0,0221 g herabgehen, wird diesen Grenzwert aber kaum erreichen. Die Löslichkeit wird kleiner als 0,025 und größer als 0,0221 sein. Für einen bestimmten Uratgehalt läßt sich der Löslichkeitswert nach der Formel berechnen:

$$m = -\frac{x}{2\alpha} + \sqrt{m_0^2 \left(\frac{\alpha_0}{\alpha}\right)^2 + \frac{x^2}{4\alpha^2}}$$

worin in unserem Fall m die Löslichkeit der Harnsäure bei Gegenwart von Urat, α den dazu gehörigen Dissoziationsgrad, x die Konzentration der freien Ionen des Urats, m_0 die Löslichkeit der Harnsäure in reinem Wasser und α_0 den dazu gehörigen Dissoziationsgrad bedeutet.

Ganz anders verhält sich die Löslichkeit der Harnsäure, wenn sich komplexe Ionen bilden nach der Gleichung

$$\mathrm{MU} + \mathrm{HU} = \left[\begin{matrix}\mathrm{MU}\\ \mathrm{HU}\end{matrix}\right.$$

Die komplexen Ionen gehen dann für das Lösungsgleichgewicht sozusagen verloren. Um denselben Betrag als undissoziierte Harnsäuremolekel mit Uratmolekeln zusammentreten, muß sich auch Bodenkörperharnsäure nachlösen, damit der undissoziierte Anteil der Harnsäure wieder den gleichen Wert erreicht. Es muß also die Löslichkeit der Harnsäure im Vergleich zu dem Wert in Wasser zunehmen, und zwar um den Betrag der gebildeten komplexen Ionen.

Es leuchtet ein, daß auf diese Weise einwandfrei festgestellt werden kann, ob sich Quadriurat in der Lösung bildet und somit, ob ein solches überhaupt existiert.

Die Löslichkeitsbestimmung ist ferner, wie man sieht, ein äußerst feines Kriterium, da die Löslichkeit der Harnsäure so gering ist und sich daher auch einige wenige komplexe Ionen schon bemerkbar machen müßten.

Bei meinen Löslichkeitsbestimmungen ergab sich nun die Schwierigkeit, daß sich beim Versuch die Einwirkung der Luftkohlensäure auf die Uratlösung nicht ganz ausschließen ließ. Es wurden dadurch Spuren von Urat in Harnsäure umgewandelt, so daß die Uratlösung schon etwas freie Harnsäure enthielt. Deshalb löste sich natürlich dann entsprechend weniger von der zugefügten Harnsäure. Daß die Störung durch die CO^2 verursacht war, konnte ich dadurch wahrscheinlich machen, daß die Werte besser wurden, je mehr es mir gelang, sie auszuschalten. Wenn auch der Wert von 0,0151 g Harnsäure pro Liter nicht ganz den theoretisch geforderten erreicht, so zeigt er jedenfalls, daß die Löslichkeit der Harnsäure in Uratlösung keinesfalls eine höhere ist, als bei fehlender Komplexbildung zu erwarten wäre, sondern im Gegenteil dahinter zurückbleibt. Auf den Einwand von Ringer[69]) hin, daß ich nur für die niedere Temperatur von 18° das Ausbleiben einer Komplexbildung zwischen Urat und Harnsäure in Lösung bewiesen hätte, während die Quadriurate gerade immer aus schnell abgekühlten heißen Lösungen ausfielen und sich bei gewöhnlicher Temperatur in Gegenwart von Lösung immer als wenig beständig erwiesen hätten, wiederholte ich die Löslichkeitsversuche von Harnsäure in Uratlösungen bei 37° und bei 70° [36]). Sie führten zu demselben Ergebnis, es trat keine Komplexbildung ein, wie schon deshalb zu erwarten war, weil sich solche Komplexe sonst gewöhnlich gerade bei niederen Temperaturen bilden und bei hohen zerfallen. Damit ist wohl der Beweis erbracht, daß eine Qadriuratbildung nicht eingetreten ist. Die sogenannten Quadriurate sind also als Gemische von Urat und Harnsäure aufzufassen. Die „Quadriurate“ geben eine Erklärung für die abnorm hohe Löslichkeit der Harnsäure im Harn nicht ab.

Nach dieser Erkenntnis war es nötig, die den Quadriuraten zugeschriebenen charakteristischen Eigentümlichkeiten zu erklären. Betreffs der Kugelform mancher Niederschläge mit Radiärstreifen und dem schwarzen Kreuz im polarisierten Licht weiß man längst, daß sie eine Erscheinungsform darstellt, wie sie ganz allgemein bei langsamer Umwandelung amorpher Kugeln in die krystallinische Form beobachtet wird, eine Form, die bei gewissen Steinbildungen wiederkehrt und mit dem Namen Sphaerolith belegt worden ist. Bereits Roberts[72]), ferner Ebstein und Nikolaier[12]) haben derartige Kugeln beim gewöhnlichen Urat beobachtet. Sehr schön habe ich sie folgendermaßen erhalten: Zu 300 ccm Wasser werden 20 ccm n. Natronlauge und 3 g Harnsäure zugefügt, gut geschüttelt und im Eisschrank gekühlt. Es bilden sich zunächst große, glasige Kugeln von amorphem Urat, das sich allmählich krystallinisch umwandelt. Dabei nehmen die Krystallnadeln eine radiäre Anordnung an. Das schwarze Kreuz im polarisierten Licht ist daran auch zu beobachten, es weist auf die krystallinische Struktur hin. Die Form ist also nichts für die Quadriurate Charakteristisches.

Nun bliebe vor allem noch die Abscheidung von krystallinischer Harnsäure bei Wasserzusatz zu erklären. Bei vielen Salzen, die eine derartige Zersetzlichkeit zeigten, konnte ich die Adsorption einer Säure feststellen, so besonders bei den aus Acetatlösungen hervorgegangenen Salzen. Sie enthalten nachweislich Essigsäure adsorbiert, die dann bei Wasserzusatz wieder Harnsäure freimacht. Auch die Schlangenexkremente reagieren, in Wasser gebracht, deutlich sauer. Es ist dies auch wohl die einzige Erklärung, die für die amorphen Salze in Betracht kommt, welche analytisch die Zusammensetzung des Monometallurats haben. Andererseits genügt diese Auffassung nicht für alle Fälle, z. B. nicht für sogenannte Quadriurate, die nach ihrer Entstehungsweise gar keine Säure adsorbieren können, so für die durch Eintragen von Harnsäure in kochend gesättigte Uratlösung erzeugte Niederschläge.

Da nun die wasserzersetzlichen Salze gewöhnlich aus Urat und Harnsäure bestehen und die Eigenschaft der Wasserzersetzlichkeit an die Bedingung geknüpft erscheint, daß ihre Ausscheidung aus der Stammlösung durch Verschlechterung der Löslichkeitsbedingungen plötzlich zustande kommt, da es sich ferner immer um amorphe Körper handelt, möchte ich der Erklärung von Tunnicliffe und Rosenheim[88]) beistimmen. Sie nehmen an, daß die Harnsäure amorph mit in den Niederschlag gerissen wird und bei Wasserzusatz in den krystallinischen Zustand übergeht. Soviel kann man bestimmt sagen, daß es sich um einen Umwandelungsprozeß handeln muß, denn sonst wäre nicht zu verstehen, wieso sich die Harnsäurekrystalle vor unseren Augen vergrößern, wachsen. Es ist auch durchaus wahrscheinlich, daß die Harnsäure, obwohl sie sonst nicht zum amorphen Ausfallen neigt, in diesem besonderen Fall in amorpher Form in den Niederschlag übergeht. Einmal wird sie in relativ großer Menge plötzlich aus der Lösung herausgedrängt — ein häufiger Grund für amorphes Ausfallen bei schwerlöslichen Stoffen, z. B. bei den Uraten! — und außerdem wird der Zustand begünstigt durch das gleichzeitig amorph ausfallende Urat — ebenfalls ein sonst häufig beobachteter Vorgang. Eine Umwandlung ist zunächst nicht möglich, da der Niederschlag sofort von der Flüssigkeit getrennt wird. Sobald aber dann Wasser zugesetzt wird, setzt die Umwandlung ein gerade wegen der Neigung der reinen Harnsäure zur krystallinischen Form. Das leichter lösliche Urat löst sich dabei zum Teil oder bei genügendem Wasserzusatz auch vollständig auf.

Ringer[70]), der meine Versuche über den Harnsäureausfall aus Acetatlösungen verschiedener Konzentration resp. aus Lösungen von verschiedenem Alkalescenzgrad nachprüfte und die Ergebnisse bestätigt fand, hat sich nun auch zu meiner Anschauung von der Nichtexistenz der Quadriurate im chemischen Sinne bekehrt, vertritt aber eine andere Auffassung vom Wesen der Wasserzersetzlichkeit. Er sieht in den Quadriuraten Produkte, die eine feste Lösung darstellen. Durch langsames Abkühlen der Lösungen erhielt er rein krystallinische Niederschläge, die aber trotzdem analytisch Mischprodukte aus Urat und Harnsäure darstellten, und zwar wie bei den amorphen Salzen in

wechselndem Mischungsverhältnis je nach der H-Ionenkonzentration der Urlösung. Er schließt daraus auf eine Mischkrystallisation, die dadurch zustande kommt, daß beim relativ schnellen Ausfall des Urats aus der heißen Lösung die gleichzeitig ausfallende Harnsäure in die Krystallform des Urats gezwängt wird. Dadurch entstehe eine starke Spannung, die beim späteren Einbringen von Salz in Wasser sich zu lösen bestrebt sei. Die Harnsäure krystallisiere darum in ihrem rhombischen System aus.

Nun kann ja eine derartige Möglichkeit bei den krystallinischen Produkten nicht in Abrede gestellt werden. Man muß aber bedenken, daß wir es bei den Quadriuraten immer mit amorphen Niederschlägen zu tun haben, außer wenn sie unter ganz bestimmten besonderen Bedingungen in krystallinischer Umwandelung begriffen sind. Für diese amorphen Salze, die auch im Harn fast allein in Frage kommen könnten, haben diese Betrachtungen keine Gültigkeit. Hier bleibt kaum etwas anderes übrig, als einen amorphen Ausfall der Harnsäure neben dem amorphen Urat oder durch diesen bedingt anzunehmen.

Wie sich nun auch die Frage der Wasserzersetzlichkeit beantworten mag, eines ist sicher, daß wir bei den sogenannten Quadriuraten mit einer besonderen chemischen Verbindung oder mit einem besonderen physikalisch-chemischen Verhalten in Lösung nicht zu rechnen haben. Auch beim Auftreten von sogenanntem Quadriurat als Bodenkörper haben wir keine andere Einstellung des Lösungsgleichgewichts zu erwarten, als wenn Urat und Harnsäure die festen Phasen der Lösung bilden. Die Untersuchungen der Quadriurate haben also zu einer sehr wesentlichen Vereinfachung der Auffassung auf dem ganzen einschlägigen Gebiete geführt. Nur die freie Harnsäure und die Monometallsalze, deren wichtige Konstanten, wie oben gezeigt, von His und Paul[34]) und von Gudzent[15-16]) festgestellt wurden, kommen für die physikalisch-chemische Betrachtung in Frage.

Als es klar wurde, daß auch zur Erklärung der abnorm hohen Löslichkeit der Harnsäure im Harn, die den Anstoß zur Untersuchung des Harnsediments gegeben und zur Annahme der Quadriurate geführt hatte, diese nicht herangezogen werden können, suchte ich diese hohe Löslichkeit zu ergründen. Es ist seit längerer Zeit bekannt, daß sich die Urate unter gewissen Umständen in viel höherem Maße lösen, als es ihrer eigentlichen Löslichkeit entspricht. Lipowitz[49]) und v. Schilling[80]) hatten auf die abnorm hohe Löslichkeit des Lithiumurats hingewiesen, das entstanden war durch Auflösen von Harnsäure in Lithiumcarbonatlösung; von His und Paul wurde mehrfach die Neigung der harnsauren Salze zur Bildung übersättigter Lösungen betont, ohne daß auf die Erscheinung von späteren Autoren Wert gelegt und sie zum Gegenstand des Studiums gemacht wurde. Auch Ringer[68]), der bei seinen Untersuchungen zu übersättigten Lösungen gelangte, begnügte sich mit der Beobachtung, „daß alkalische Lösungen verhältnismäßig große Mengen Harnsäure zu lösen vermögen und daß die Lösungen nur langsam das Endgleichgewicht erreichen." Es schien mir vor allem

wichtig, diesen „Übersättigungserscheinungen“ nachzugehen[87]), ihr Wesen zu ergründen, die Bedingungen und die Grenzen ihres Auftretens unter verschiedenen Umständen festzulegen, da anzunehmen war, daß sich aus dieser Eigenschaft heraus manches bezüglich der abnormen Löslichkeit unter physiologischen Verhältnissen ergeben würde.

B. Untersuchung des Wesens der abnorm hohen Lösefähigkeit der Urate in Wasser.

1. Entscheidung der Frage: Kolloidale Lösung oder Übersättigung? Zuerst mußte über das Wesen dieser »Übersättigung« Klarheit geschafft werden, es mußte festgestellt werden, ob es sich um kolloidale oder um echte übersättigte Lösungen handelt. Zur Entscheidung der Frage lag es am nächsten, die Durchgängkeit durch semipermeable Membranen, die Dialysierfähigkeit zu prüfen. Allerdings mußte die Methode mit Kritik angewandt werden. Die Resultate sind nur dann im einen oder anderen Sinne verwertbar, wenn sich eine fehlende oder eine sehr glatte Durchwanderung ergibt. Denn wie es alle Zwischenstufen zwischen Kolloid und Krystalloid gibt, indem die Aufteilung eine immer feinere wird bis im Grenzfall das Molekül resp. das Ion erreicht ist, so gibt es naturgemäß auch alle Übergänge vom Nichtdialysieren bis zum Schnelldialysieren.

Da die Dialyse, wie Hofmeister zeigte, durch Bewegen der zu dialysierenden Flüssigkeiten sehr beschleunigt wird, wurden die Versuche mittels „Schütteldialyse“, wie man sie entsprechend dem dabei benutzten Schüttelthermostaten bezeichnen kann, ausgeführt. Als Membran wurden nach dem Vorgang von Michaelis und Rona[51]) Fischblasen benutzt, die sich in der Tat zu diesem Zwecke vorzüglich eignen. Sie müssen jedoch vor und nach dem Versuch auf Dichtigkeit geprüft werden.

Die Fischblase wurde in einer Flasche angebracht, deren Einrichtung aus der Figur hervorgeht. In den durch die Glasstäbe gestützten Fischblasensack wird die zu analysierende Lösung, außen die Lösung, gegen welche die Dialyse stattfinden soll, eingebracht. Die Flasche wird im Schüttelthermostaten genau wie bei den Löslichkeitsversuchen (siehe bei His und Paul[24]) oder bei Gudzent[16]) an der Welle bei 37° rotiert.

Abb. 2.

Es wurde eine bei 70° gesättigte und auf 37° abgekühlte, also nun für diese Temperatur etwa $2^1/_2$ fach übersättigte, Lösung von Natriumurat gegen eine bei 37° gesättigte Uratlösung dialysiert.

Bereits nach 24 Stunden war ein völliger Ausgleich eingetreten, wobei die gesättigte Lösung übersättigt wurde.

Gehalt der Lösung an Urat pro Liter.

Versuch Nr.	Vor der Dialyse		Nach der Dialyse	
	übersättigte innere Lösung	gesättigte äußere Lösung	innere Lösung	äußere Lösung
1	3,46	1,42	2,30	2,29
2	3,66	1,55	2,32	2,37

Damit ist gezeigt, daß die „übersättigten Uratlösungen" eine sehr schnelle glatte Dialysierbarkeit besitzen und daß ein vollständiger Ausgleich des Gehaltes in beiden Lösungen eintritt, was nur zu verstehen ist, wenn es sich um echte Übersättigung handelt, wobei also die Teilchen in molekular- resp. iondisperser Aufteilung anwesend sind. Nur in der Form der Kompensationsdialyse ist der Versuch beweisend und aus diesem Grunde wurde auch gegen gesättigte Uratlösung dialysiert. Wird gegen fließendes Wasser dialysiert, wie es v. Schilling[41] bei seinen Dialysierversuchen mit Lithiumurat getan hatte, so wäre ein gutes Dialysieren auch möglich bei Anwesenheit von Kolloid in der Lösung. Denn es wäre die Möglichkeit gegeben, daß in der „übersättigten" Lösung ein Gleichgewicht zwischen kolloidal und echt gelöstem Anteil besteht, welches bei der Dialyse infolge der Abwanderung von Ionen und Molekülen durch die Membran gestört wird, so daß sich nun wieder neues Kolloid zerteilt. Da durch die Erneuerung des Wasser immer wieder ein neues Gefälle entsteht, könnte die ganze Substanz auch bei kolloidalem Zustand heraus dialysieren.

Ein Ausgleich bei der Kompensationsdialyse ist aber nur möglich bei krystalloiden Lösungen. Und somit beweist obiger Versuch für die übersättigten Uratlösungen das Fehlen von Kolloid. Es kann sich nur um echte übersättigte Lösungen handeln.

Am sichersten läßt sich aber die Frage nach dem Wesen der „übersättigten" Uratlösungen durch die Untersuchung der elektrischen Leitfähigkeit entscheiden. Handelt es sich um echte übersättigte Lösungen, ist also die ganze anwesende Substanzmenge molekül- resp. iondispers aufgeteilt, so muß sich die Leitfähigkeit auch genau wie bei echten Lösungen verhalten. Bei solchen hängt die Leitfähigkeit ab von der Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen — also einer für diese charakteristischen Eigenschaft — und von ihrer Menge. In verschieden concentrierten Lösungen desselben Stoffs kann sie also nur abhängen von der Ionenkonzentration. Handelt es sich um Salze aus einwertigen Radikalen, so sind sie in verdünnten äquimolekularen Lösungen alle gleich und zwar sehr weitgehend dissoziiert und die Leitfähigkeit geht ziemlich parallel mit der Konzentration. Nicht genau deshalb, weil die Dissoziation mit steigender Konzentration etwas abnimmt. Für das Chlorkalium sind von Kohlrausch[42]) die Leitfähigkeitswerte bei steigender Verdünnung fortlaufend bestimmt und aus diesen Werten verglichen mit der Leitfähigkeit bei unendlicher Verdünnung der Dissoziationsgrad berechnet worden. Es ist nämlich $\alpha = \frac{\Lambda}{\Lambda_\infty}$, worin Λ die Leitfähigkeit

bei der gewählten, Λ_∞ bei unendlicher Verdünnung bedeutet. In folgender Tabelle sind die Werte angegeben:

Chlorkalium.

Konzentration normal	Dissoziationsgrad α
0,0005	0,978
0,001	0,973
0,005	0,950
0,01	0,934
0,03	0,900

Da die Harnsäure praktisch als einwertige Säure angesehen werden kann, gelten diese Werte auch für Uratlösungen. Untersucht man solche und steigert die Konzentration bis in das übersättigte Gebiet hinein, so muß, falls es sich um echte übersättigte Lösungen handelt, aber auch nur in diesem Falle, die Leitfähigkeit in normaler Weise zunehmen, und die daraus berechneten Werte für den Dissoziationsgrad α müssen bei derselben Verdünnung den obigen für Chlorkalium entsprechen. Das ist nun in der Tat mit großer Genauigkeit der Fall, wie aus folgender Tabelle ersichtlich ist, die von einer Reihe verschieden konzentrierter Uratlösungen die Leitfähigkeit und Dissoziationswerte nach meinen Untersuchungen enthält. Unter K wird darin die spezifische, unter Λ die molekulare Leitfähigkeit verstanden. Diese ist gleich $\frac{K}{\eta}$ worin η die molekulare Konzentration im Kubikzentimeter bedeutet.

Gehalt der Lösung		100 K	Λ	α	Bemerkungen
in Gramm pro Liter	normal				
0,168	0,00081	0,00809	100,1	97,5	ungesättigte Lösung
0,336	0,00162	0,01619	99,9	96,9	ungesättigte Lösung
0,672	0,00323	0,03194	98,9	96,0	ungesättigte Lösung
1,344	0,90646	0,06253	96,8	94,1	bei 37° gesättigte Lösung
3,043	0,01463	0,1394	95,3	92,5	übersättigte Lösung
3,531	0'01698	0,1618	95,0	92,4	übersättigte Lösung
6,472	0,03112	0,2885	93,0	90,0	übersättigte Lösung

Da manche gesättigten und übersättigten Uratlösungen ein opalescierendes Aussehen haben, das den Gedanken an die Anwesenheit kolloidaler Teilchen nahelegt, wurden gerade auch solche Lösungen einer Untersuchung auf das Verhalten ihrer Leitfähigkeit unterzogen und diese mit dem Wert verglichen, den die durch Erwärmen klar gemachte Lösung ergab. Aus der erhaltenen geringen Differenz kann geschlossen werden, daß auch stark opalescierende Lösungen höchstens Spuren von Kolloid enthalten können. Es ergab sich z. B.:

	100 K
Opalescierende Lösung	0,0645
Klare Lösung	0,0653

So ist nun wohl sichergestellt, daß wir es bei den Uratlösungen, die mehr Urat enthalten, als der eigentlichen Löslichkeit entspricht, mit echten Übersättigungserscheinungen zu tun haben, und daß die abnorm hohe Löslichkeit nicht etwa auf das Auftreten von Harnsäurekolloid zurückgeführt werden kann, obwohl Schade und Boden[77] in ihrer mit meinen Untersuchungen gleichzeitig unternommenen Arbeit „Über die Anomalie der Harnsäurelöslichkeit (kolloide Harnsäure)" zu diesem Schluß gekommen sind und trotz der schriftlichen Widerlegung von Lichtwitz[46]), Gudzent[17]) und mir[87]) und der von uns auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden 1914 gegen Schade gerichteten Diskussion[88]) immer noch an ihrer Anschauung festhalten.

Schade und Boden[77]) untersuchten die Uratniederschläge, die entstehen, wenn das Salz auf irgendeine Weise aus übersättigter Lösung zum Ausfall gebracht wird. Sie konstatierten, daß bei genügend schnellem Ausfall gallertartige Massen gebildet werden, die mikroskopisch Tröpfchenstruktur aufweisen. Diese Tröpfchen bieten je nach dem Tempo des Ausfallens, das durch die Versuchsbedingungen variiert werden kann, ein etwas verschiedenes Bild dar. Bei schnellem Ausfall entsteht eine feintropfige, bei langsamer eine großtropfige Gallerte. Bei weiterer Verlangsamung entstehen Kugeln mit radiärer Streifung, Bildungen, wie ich sie oben bereits erwähnte, die einen konkrementartigen Charakter annehmen können und die dadurch zustande kommen, daß die Tröpfchen zu größeren Tropfen konfluieren und in krystallinischer Umwandlung begriffen sind. Sie stellen also quasi die Zwischenstufe zwischen dem gallertartigen und dem krystallinischen Sediment dar.

Diese Tatsachen geben uns ein Bild über die Art und Weise, wie überhaupt Niederschläge in einer Lösung entstehen. Die Ionen resp. Moleküle schließen sich zu größeren Verbänden zusammen, die immer mehr wachsen, wobei sie Tröpfchenform annehmen. Es erfolgt dann die Umwandlung in die krystallinische Gestalt. Bei den meisten krystallinisch ausfallenden Körpern vollzieht sich nun der Umwandlungsprozeß in der Lösung so schnell, daß die Zeit bis zum tatsächlichen Ausfallen zur Beendigung des Prozesses genügt. Es entsteht dann gleich ein krystallinischer Niederschlag. Andere Salze, so besonders schwerlösliche, haben die Eigenschaft, längerer Zeit dazu zu bedürfen. Läßt man sie in konzentrierten Lösungen entstehen, so wird die Substanz so schnell aus der Lösung herausgedrängt, daß eine der Zwischenstufen in die Erscheinung tritt. Naturgemäß hängt dann die Tröpfchengröße von der Konzentration der Lösung resp. von der Schnelligkeit des Ausfalls ab. Je mehr Zeit bis zum Ausfallen gegeben wird, ein desto weiteres Stadium hat der Niederschlag bereits in der Lösung erreicht. Da sich die Salze der Harnsäure durch große Trägheit in dieser Beziehung auszeichnen, können an ihnen die Vorgänge aufs schönste demonstriert werden. Es ist aber nicht zu vergessen, daß es sich hier um allgemein gültige Gesetze handelt, denen natürlich auch die harnsauren Salze unterliegen, während Schade es so darstellt, als ob bei der Harnsäure eine besondere für diese charakteristische Eigenschaft vorliegt.

Daß die Gallerten, je nach der Konzentration der Lösung, aus der sie ıervorgegangen sind, eine verschiedene „Stabilität“ besitzen, d. h. sich chneller oder langsamer krystallinisch umwandeln, hängt wohl ganz infach mit der Anwesenheit größerer oder geringerer Mengen von ösungswasser zusammen. Eine nachträgliche Umwandlung der Gallerte ann natürlich nur unter der Bedingung stattfinden, daß genügend Vasser zur Verfügung steht. Daher konnte Schade und Boden auch n dem dicken massigen Niederschlag von Lithiumurat innerhalb Monaten keine Änderung nachweisen. Sind die Gallerten wasser-eicher, so tritt neben der Umwandlung auch eine Sedimentierung ein ınd so kommt es ganz selbstverständlich zu einer „Schrumpfung unter 'reigabe von Lösungswasser“.

Schade und Boden beschreiben damit nur längst Bekanntes mit rößerer Ausführlichkeit. Die amorphen Ausfällungen der Urate sind so ınge wie diese selbst bekannt. Roberts beobachtete bereits die phärolithartigen Bildungen und legte sogar die Bedingungen, unter enen sie entstehen, fest, indem er ausdrücklich angibt, daß sie bei estimmter Konzentration und bei langsamerem Ausfall zustande kommen. r ließ die heiße Lösung bei Zimmertemperatur stehen, anstatt sie ınter fließendem Wasser abzukühlen. Genauere Angaben über diese 'orgänge finden sich dann bereits bei Ebstein und Nicolaier[10]) und a meiner Arbeit über die Quadriurate[34]). Auch über die Bereitungsart er Sphärolithe sind dort (S. 380) genauere Beobachtungen niedergelegt nd die entsprechende Deutung gegeben. Auch die von Schade an-egebenen Bereitungsarten der Gallerten bieten in keinem Punkte twas Neues. Allen gemeinschaftlich ist die Verschlechterung der ösungsbedingungen des Salzes, das ausfallen soll. Bei Uratlösungen ann dies erreicht werden durch starke Abkühlung, durch Zufügen von lkohol im Verhältnis 1:1 oder besser 2:1 oder durch Zufügen einer tarken Salzlösung. Bezüglich der letzteren ist Schade völlig im rtum, wenn er von „kolloidfällenden Salzen“ spricht. Es handelt sich ier vielmehr einfach um ein starkes Herabdrücken der Löslichkeit, m eine so starke künstliche Steigerung der Übersättigung, daß ein usfall erfolgen muß. Wenn konzentrierte Kochsalzlösung zu einer ösung von Natriumurat oder z. B. ein Ammoniumsalz zu Ammoniumurat-ösung zugesetzt wird, ist der Vorgang ohne weiteres einleuchtend, da s sich dabei um ein Salz mit gleichem Ion (Natrium resp. Ammonium) ıandelt. Beim Zufügen von Ammoniumsulfat zu einer Natriumurat-ösung tritt zunächst eine Umwandlung in Ammoniumurat ein, dessen öslichkeit bei Gegenwart von Ammoniumsulfat im Überschuß sehr ıerabgesetzt ist. Es muß also zum Ausfall von Ammoniumurat kommen, vas Schade ganz verkennt. Für die ursprüngliche Natriumuratlösung ılt nach dem Massenwirkungsgesetz die Gleichung

$$\overset{+}{\mathrm{Na}} \times \bar{\mathrm{U}} = \mathrm{NaU} \times k$$

Durch Zufügen von konzentrierter Ammoniumsulfatlösung gelangen eine große Menge von $\overset{+}{NH_4}$-Ionen in die Lösung. Es müssen nun die

$\bar{\mathrm{U}}$-Ionen mit den $\overset{+}{\mathrm{N}}\mathrm{H}_4$-Ionen in Beziehung treten nach der Gleichung des Ammoniumurats

$$\overset{+}{\mathrm{N}}\mathrm{H}_4 \times \bar{\mathrm{U}} = \mathrm{NH}_4\mathrm{U} \times k_1.$$

Wegen der großen Konzentration der $\overset{+}{\mathrm{N}}\mathrm{H}_4$-Ionen wird aber das Löslichkeitsprodukt des Ammoniumurats $\overset{+}{\mathrm{N}}\mathrm{H}_4 \times \bar{\mathrm{U}}$ so stark überschritten, daß ein Ausfall von Salz erfolgen muß.

Dasselbe ist der Fall, wenn eine starke Salzlösung mit anderm Kation in genügender Menge zu einer Uratlösung zugefügt wird. Denn die Urate sind alle schwerlöslich.

Auf einen andern Irrtum Schades möchte ich hier auch gleich hinweisen. Er sagt (S. 352), Ammoniumurat sei in Wasser im praktischen Sinne unlöslich und würde deshalb in den Methoden zur quantitativen Analyse benutzt. Dasselbe sagt er vom Calciumurat. Das ist unrichtig. Er übersieht dabei, daß diese Salze nur in der Lösung eines gleichionigen Salzes praktisch unlöslich sind, und daß daher bei den analytischen Methoden mittels Ammoniumurat stets Ammoniak in reichlichem Überschuß zugefügt wird. In Wasser beträgt die Löslichkeit des Ammoniumurats bei 18° 0,30 g. pro Liter, ist also immerhin fast halb so groß wie die des Natriumurats = 0,79 g. pro Liter. Calciumurat hat auch noch eine Löslichkeit von 0,29 g pro Liter.

Der wesentliche Trugschluß Schades ist jedoch der, daß er von der Art der Ausfällung auf den Zustand in der Lösung selbst schließt. Weil er die Ausfällung für eine „kolloide" hält, nimmt er auch in der Lösung die Anwesenheit von Kolloid an und will damit die abnorm hohe Löslichkeit erklären. Ich will hier absehen von der Streitfrage, ob man die amorphe Ausfällung überhaupt mit dem Namen Kolloid bezeichnen darf. Sprechen wir nur von amorpher Ausfällung. So viel ist sicher, daß der Zusammenschluß der Moleküle zu Komplexen und zu Tröpfchen erst dann erfolgt, wenn der Ausfall bereits im Gange ist. Vorher, solange die Lösung noch klar ist, kann davon keine Rede sein. Da ist die Substanz nur in molekül- resp. iondispersem Zustand vorhanden, wie meine Untersuchungen der übersättigten Lösungen in unzweideutiger Weise gezeigt haben.

Die Beweise, die Schade für die kolloidale Natur der Lösung anführt, sind alle nicht stichhaltig. Von Schilling hatte gezeigt, daß Lithiumurat, gegen fließendes Wasser dialysiert, schnell durch die Membran wandert und verschwindet. Dies erklärt Schade in der oben angegebenen Art. Es bestünde ein Gleichgewichtszustand zwischen dem kolloidalen und dem molekül- resp. iondispersen Anteil in der Lösung. Dies Gleichgewicht werde fortgesetzt gestört, indem die Molekel und Ionen durch die Membran wanderten. Deshalb müsse sich immer wieder Kolloid aufteilen, bis die ganze Substanz herausdialysiert ist. An und für sich wäre diese Möglichkeit denkbar. Aber sie ist nichts weiter als eine Hypothese und kann für Schade jedenfalls nichts beweisen, da bei nicht kolloidaler Natur der Lösung die Dialyse auf alle Fälle glatt vonstatten geht.

Der von Schade angeführte Kleinsche Versuch, der darin gipfelt, daß aus einer Lösung von Natriumurat in einer stärker werdenden Kochsalzlösung schließlich auf Zusatz von Salzsäure keine Harnsäure ausfällt, erklärt sich einerseits aus der Verminderung der H-Ionen der HCl durch das gleichionige NaCl, andererseits aus der starken Zurückdrängung der Dissoziation des Natriumurats durch das gleichionige NaCl, wodurch die U-Ionen außerordentlich vermindert werden. Dadurch wird das Produkt $H \times U$ sehr klein. Außerdem schützt das Urat, wie die spätere Darlegung meiner Untersuchungen zeigen wird, die Harnsäure vor dem Ausfall. Davon, „daß die Lösung schließlich praktisch frei von molekulardispersen Anteilen geworden ist, indem die zunehmende Anhäufung des Kochsalzes stets mehr und mehr von der Harnsäure in die kolloidale Form hinüberdrängte", wie Schade meint, kann nicht die Rede sein.

Auch im übrigen ist es Schade nicht gelungen, Beweise für die kolloidale Natur beizubringen, im Gegenteil seine sonstigen Untersuchungen sprechen sogar direkt dagegen: „Die Oberflächenspannung und die Viscosität ergab keine merkliche Differenz gegenüber der wahren Lösung; das Tyndallphänomen fehlte und auch das Ultramikroskop ließ nichts von einer chemischen Phasentrennung erkennen."

Ebenso haben alle Untersuchungen in tierischen Flüssigkeiten, die Untersuchung des Blutes durch Gudzent[18]), des Harns durch Lichtwitz[44]) mittels der Kompensationsdialyse erwiesen, daß auch unter physiologischen Verhältnissen die Harnsäure echt gelöst ist.

Trotz des Einspruchs von Lichtwitz[46]) und mir[38]) hielt Schade[76]) seine Anschauung aufrecht und suchte in einem Vortrag auf dem Kongreß für innere Medizin 1914 neue Beweise für seine Auffassung beizubringen, z. B. den, daß die Haltbarkeit einer übersättigten Uratlösung bei etwas saurer Reaktion am größten ist. Dies ist nun in der Tat der Fall. Jedoch beruht die Erscheinung nicht auf dem kolloiden Zustand der Lösung, sondern vielmehr auf den mit Änderung der Reaktion in der Lösung eintretenden Verschiebungen des Gleichgewichtszustandes, worauf ich später ausführlich eingehen muß. Ebenso ist der Schluß Schades falsch, daß es sich um Harnsäurekolloide handeln müsse, da gewisse kolloidale Stoffe, wie Globulin, Albumin Schutz gegen das Ausfallen bieten. Ich verweise dabei auf die ebenfalls später erwähnten Arbeiten Marcs[50]), der diese Schutzwirkung fremder Kolloide gerade bezüglich des Auskrystallisierens aus echten übersättigten Lösungen gezeigt hat, sowie auf meine Versuche über den Einfluß der Kolloide auf den Ausfall aus echten übersättigten Harnsäurelösungen.

Von der falschen Anschauung des Kolloids in der Lösung ausgehend kommt Schade zu dem Schluß, daß dieses Uratkolloid keine chemische, vielmehr nur eine Adsorptionsverbindung darstelle, hauptsächlich weil er gefunden zu haben glaubt, daß eine Inkonstanz der Alkalibindung besteht. Als Beleg erwähnt er folgenden Versuch: „Wenn man in der Wärme, z. B. bei 100°, aus Harnsäure und Natronlauge eine neutrale Lösung, die Phenolphthalein eben farblos läßt, hergestellt

hat, so zeigt sich, daß diese Lösung bei einfacher Abkühlung heraus Alkali freigibt, das den Indicator Phenolphthalein mehr oder weniger intensiv rötet." Diese Erscheinung wird, wie **Lichtwitz**[46]) bemerkt hat, einfach dadurch erklärt, daß in der Kälte die Dissoziation von Natronlauge stärker wird. Sie ist also kein Beweis für die Inkonstanz der Alkalibindung. Auch nach allen sonstigen Erfahrungen können wir von einer derartigen Auffassung absehen. Wie sich die Quadriurate, die **Schade** hier für sich heranzieht, ungezwungen als Mischprodukte aus Urat und Harnsäure darstellen, ist oben gezeigt worden. Die Urate erweisen sich in jedem Fall als echte Salze.

Es bleibt also die einzige Möglichkeit, an die Frage der abnormen Harnsäurelöslichkeit mit unsern Kenntnissen vom Übersättigungszustand heranzutreten.

2. Untersuchung der Harnsäure und ihrer Salze in Lösung auf Grund der Kenntnisse vom Übersättigungszustand. a) Unsere bisherigen Kenntnisse vom Wesen der Übersättigung.

Unsere Kenntnisse über das Wesen der Übersättigung sind allerdings noch gering. Es sind uns eigentlich nur verschiedene Tatsachen bekannt, die sich leicht an übersättigten Lösungen zeigen lassen, ohne daß wir sie begründen können.

Steigert man die Konzentration über die Grenze der Löslichkeit hinaus (z. B. durch Lösen bei höherer Temperatur und Abkühlen), so bleibt in einem gewissen Übersättigungsbereich die Übersättigung beliebig lang bestehen, wenn keine feste krystallinische Phase zugegen ist. In diesem Bereich besteht der sogenannte „metastabile" Zustand. Wird ein Krystall des gelösten Salzes oder ein isomorpher Krystall eines anderen Salzes hineingeworfen, wird eine sogenannte „Impfung" vorgenommen, so wird die Übersättigung ganz plötzlich aufgehoben, der Überschuß an Salz fällt mit einem Schlage aus, es stellt sich das Löslichkeitsgleichgewicht zwischen Lösung und Bodenkörper ein.

Manchmal kann dieser Prozeß auch durch Rühren der Lösung oder durch Reiben am Glase eingeleitet werden. Oft tritt der Ausfall im Laufe der Zeit durch irgendeinen Zufall scheinbar von selbst ein. Wesentlich ist, daß ein einziger Krystall genügt und daß das Ausfallen rapid vonstatten geht. Geht man mit dem Übersättigungsgrad über dieses metastabile Gebiet hinaus, so fällt das überschüssige Salz von selbst aus, die Lösung war im „labilen" Zustand. Die Grenze zwischen metastabilem Gebiet und labilem Zustand ist keine ganz scharfe. Die Neigung zum Ausfall wächst nach der Grenze zu rapid, und der Anstoß durch die oben angedeuteten Zufälligkeiten braucht infolgedessen nur ein minimaler zu sein, so daß er in jedem Fall ein wenig früher oder später gegeben wird. Es ist also nur möglich, diese Grenze annähernd zu bestimmen. Nicht jedes Salz läßt sich in Lösung zur Übersättigung bringen, vielmehr ist die Neigung dazu bei den verschiedenen Salzen eine außerordentlich verschiedene.

Meistens wird die Übersättigung erzielt durch Lösen bei höherer

Temperatur, Filtrieren und Abkühlen. Allgemein gesagt müssen die zuerst günstigeren Lösungsbedingungen nachträglich verschlechtert werden

Wenn wir nun auch über die Ursachen des Übersättigungszustandes noch nicht unterrichtet sind, so haben wir doch durch die ausgezeichneten Arbeiten von Marc[60]) eine große Reihe von Gesetzmäßigkeiten für die Auskrystallisation aus übersättigten Lösungen kennen gelernt.

Während bei allen bisher bekannten Salzen bei gewöhnlicher Temperatur die Ausscheidung aus übersättigter Lösung nach der Impfung so schnell erfolgt, daß eine genauere, vor allem zeitliche Beobachtung unmöglich ist, gelang es Marc durch Wahl der Versuchstemperatur von 0^0 den Prozeß beim Kaliumsulfat so zu verlangsamen, daß er einer Untersuchung zugänglich wurde. Er fand dabei iolgende Gesetzmäßigkeiten:

Die Krystallisationsgeschwindigkeit ist proportional der Gesamtoberfläche der Bodenkörperkrystalle. (Die Oberfläche von Krystallen verhalten sich angenähert wie die $^2/_3$-Potenzen der Gewichte.) Sie ist ferner bei einer Temperatur unter 13^0 dem Quadrat der Übersättigung, bei höherer Temperatur dieser einfach proportional. Der Übergang erfolgt bei 13^0 ziemlich plötzlich.

Die Krystallisationsgeschwindigkeit war fast in allen untersuchten Fällen bei gleicher Oberfläche der Krystalle und gleichem Gefälle bedeutend kleiner, niemals aber größer als die Auflösungsgeschwindigkeit. Die Geschwindigkeit ist bei verschiedenen Stoffen eine verschiedene also eine spezifische Eigenschaft derselben.

Dem eigentlichen Krystallisationsvorgang geht ein rasch verlaufender Vorgang voraus, der in einer Verarmung der Lösung besteht und wahrscheinlich als Adsorptionsvorgang angesprochen werden muß. Die Menge die dadurch der Lösung entzogen wird, ist eine Funktion der Konzentration und zwar dieser annähernd proportional.

Nach diesen Ergebnissen können wir uns ein gutes Bild vom Wesen und der Art des Ausfalls aus übersättigten Lösungen machen.

b) Eigene Untersuchungen über die Gesetzmäßigkeiten der Sedimentbildung in übersättigten Harnsäure- und Uratlösungen.

Es war nun zu untersuchen, ob für die Harnsäure und ihre Salze in übersättigter Lösung dieselben Gesetzmäßigkeiten gelten und es kam praktisch vor allem darauf an, festzustellen, wo unter verschiedenen Bedingungen mit Rücksicht auf die physiologischen Verhäitnisse die Grenze des metastabilen gegen das labile Gebiet liegt. Denn davon hängt es ab, ob ein Ausfall erfolgt, ob sich ein Sediment bildet. Es war ferner zu untersuchen, wie sich im labilen Gebiet resp. im metastabilen nach der Impfung der Gleichgewichtszustand einstellt und wie sich dabei der zeitliche Verlauf gestaltet.

Dieses alles mußte zuerst für die Harnsäure und für das Urat getrennt festgestellt werden, dann für Kombinationen beider Körper in der Lösung, endlich bei Gegenwart solcher physiologisch wichtiger Stoffe,

die auf die Löslichkeit großen Einfluß haben, wie z. B. die Natriumionen auf die Löslichkeit des Natriumurats.

Ich[37]) konnte nun für die Urate folgende Tatsachen feststellen:

Alle untersuchten Urate zeigen in wäßriger Lösung ein metastabiles Gebiet, d. h. ein Konzentrationsgebiet oberhalb desjenigen der eigentlichen Löslichkeit, in dem das Salz in Lösung verharrt und auch in der über Wochen ausgedehnten Versuchszeit nicht ausfällt. Oberhalb dieses metastabilen liegt dann das labile Konzentrationsgebiet, das dadurch charakterisiert ist, daß sich das Urat nicht in Lösung halten läßt, vielmehr spontan zum Ausfall kommt. Dabei zeigte sich jedoch die Besonderheit, daß das Gleichgewicht verhältnismäßig sehr langsam erreicht wird. Die Grenze zwischen metastabilem und labilem Gebiet ist naturgemäß, wie oben bemerkt, keine ganz scharfe, läßt sich aber mit genügender Genauigkeit angeben.

Wird zu einer im metastabilen Zustand befindlichen Lösung der zu erwartende Bodenkörper zugefügt, so tritt ebenfalls nicht momentan, sondern verhältnismäßig sehr langsam das Löslichkeitsgleichgewicht ein und die dazu benötigte Zeit hängt ab von der Menge des zugefügten Bodenkörpers.

Aus diesem Grunde gleichen sich auch Lösungen, die bezüglich ihrer Konzentration das metastabile Gebiet erheblich überschreiten, sehr viel schneller aus als solche, die nahe über der Grenze liegen, da im ersten Falle schneller reichlich Bodenkörper entsteht.

Der Zeitverlauf wird bei 37° gegeben durch eine Kurve zweiter Ordnung, woraus hervorgeht, daß die Ausfallsgeschwindigkeit dem Quadrat der Übersättigung proportional ist.

Auch für Lösungen, die neben dem Urat noch ein Salz mit gleichem Ion enthalten, also z. B. in dem physiologisch wichtigen Fall einer Auflösung von Natriumurat in 1 proz. Natriumchloridlösung, gelten dieselben Gesetze.

Die folgende Kurventafel zeigt das Verhalten übersättigter Natriumuratlösung im metastabilen Gebiet (2,74 g pro Liter) und den Einfluß von zugefügtem Bodenkörper in verschiedener Menge.

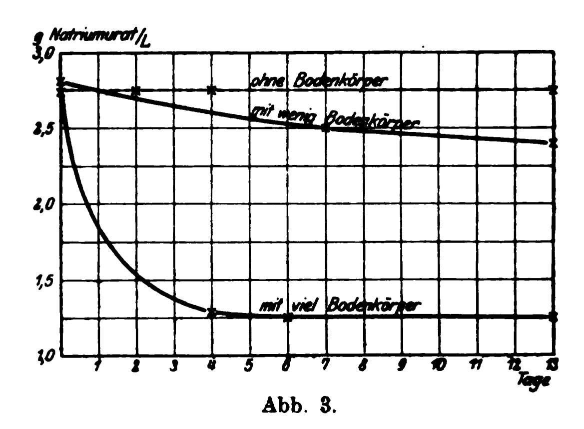


Abb. 3.

Bei geeigneter Wahl der Versuchsbedingungen tritt die Kurvenform deutlicher zutage. Die Kurve ist eine solche 2. Ordnung.

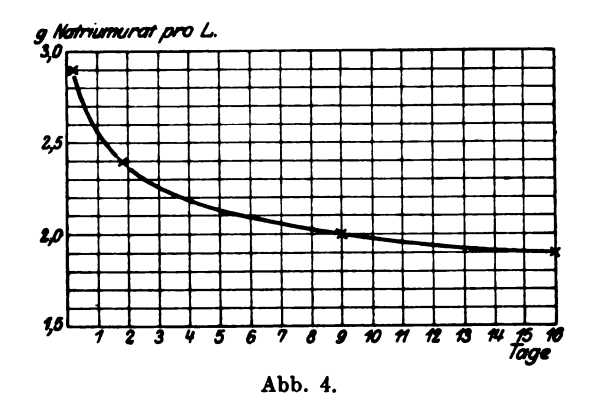


Abb. 4.

Das folgende Kurvenbild veranschaulicht das Verhalten einer übersättigten Natriumuratlösung im labilen Gebiet (ohne Impfung).

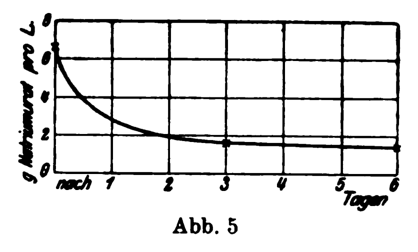


Abb. 5

Wir finden also in der Tat die Marcschen Gesetze auch für das Natriumurat bestätigt, so die Abhängigkeit des Zeitverlaufs von der Menge des Bodenkörpers und vom Übersättigungsgrad. In letzterer Hinsicht ist von Interesse, daß bei 37° eine Kurve 2. Ordnung erhalten wird, daß also das Quadrat der Übersättigung maßgebend ist. Diese Eigentümlichkeit ist für die Sedimentbildung wichtig. Auch sonst finden wir die Eigenschaften der Übersättigung wieder, z. B. das metastabile und labile Gebiet.

Alle diese Befunde bieten eine weitere schöne Stütze für die Anschauung von einer echten Übersättigung der Uratlösungen gegenüber Schade.

Sehr auffällig erscheint die ungeheuer kleine Auskrystallisationsgeschwindigkeit. Sie ist im Vergleich mit andern bekannten Stoffen so unwahrscheinlich klein, daß ich ursprünglich an die von Marc beschriebene Abbremsung dieses Vorganges durch Kolloidspuren in der Lösung dachte. Ich konnte diese Annahme aber nicht bestätigen. Da nun die Geschwindigkeit der Auskrystallisation eine spezifische Eigenschaft eines jeden Körpers ist, demnach sehr verschieden sein kann, erscheint es am ungezwungensten, für das Urat eine besonders kleine Geschwindigkeit als spezifisch anzunehmen.

Es ist ohne weiteres klar, daß hier eine für die Physiologie und Pathologie äußerst wichtige Eigenschaft vorliegt.

Während nun das Kalium- und Amoniumurat genau dieselben Erscheinungen darbieten, zeigt die Harnsäure selbst in rein wäßriger Lösung ein etwas anderes Verhalten. Sie kann zwar auch übersättigte

Lösungen bilden, besitzt aber kein metastabiles Gebiet. Auch aus noch so schwach übersättigten Lösungen fällt nach verhältnismäßig kurzer Zeit Substanz aus, und es stellt sich das Gleichgewicht her. Im übrigen folgt sie aber denselben Ausfallsgesetzen. So z. B. wird auch bei ihr der Ausfall durch zugesetzten Bodenkörper begünstigt. — Die nebenstehenden in Form einer Kurventafel wiedergegebenen Versuche mögen als Beleg dienen.

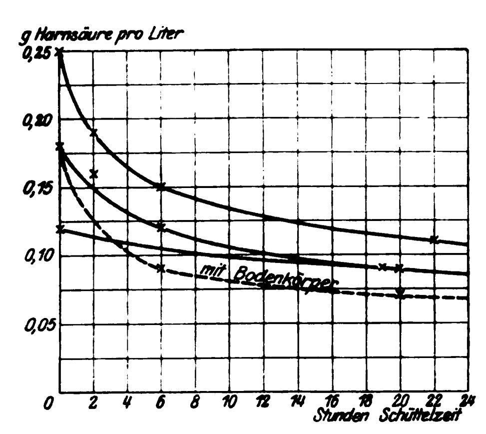


Abb. 6. Ausfall der freien Harnsäure aus übersättigter Lösung bei 37°.

Das Fehlen des metastabilen Gebiets bei der reinen Harnsäure in wäßriger Lösung ist um so auffallender, als sie unter anderen Umständen und zwar gerade unter den physiologisch in Betracht kommenden eine äußerst breite metastabile Zone besitzt.

c) Experimentelle Festlegung der „Übersättigungsgrenzwerte“ der Urate bei 37°. Bedingungen für den Ausfall im Körper.

Da nun die „Harnsäure“ *) im Tierkörper mit Vorliebe in übersättigter Lösung in die Erscheinung tritt und da ein spontaner Ausfall nur im labilen Gebiet stattfinden kann, ist es von ganz besonderer Wichtigkeit, die Grenze zwischen metastabilem und labilem Gebiet unter den verschiedenen in Betracht kommenden Umständen zu kennen. Ich habe mich deshalb nach dieser Richtung hin bemüht, Klarheit zu schaffen. Diese Grenze, die „Übersättigungsgrenze“ kann entweder absolut angegeben werden in g pro Liter — „absolute Übersättigungsgrenze“ — oder aber in Relation zur eigentlichen Löslichkeit. In letzterer Beziehung ist es zweckmäßig, unter „relative Übersättigungsgrenze“ die Zahl zu verstehen, die angibt, wievielmal mehr Salz sich in Lösung halten kann, als der eigentlichen Löslichkeit entspricht, und unter „Übersättigungsgrad“ den Faktor, der angibt, wieviel in einer bestimmten Lösung mehr gelöst ist, als der Löslichkeit entspricht.

Die Angabe der „relativen Übersättigungsgrenze“ setzt die Kenntnis der Löslichkeit unter denselben Umständen voraus. Die Löslichkeit der 3 Salze in Wasser ist durch die Arbeiten von Gudzent[16]) bekannt. In Salzlösungen mußte sie größtenteils erst ermittelt werden. Es wurde deshalb unter Berücksichtigung der Zusammensetzung des Harns die Löslichkeit von Natriumurat in 0,5 bis 2 proz. NaCl-Lösung bei 37° bestimmt, desgleichen die des Ammoniumurats in 0,05, 0,1 und 0,2 proz.

*) Den apostrophierten Ausdruck „Harnsäure“ verwende ich wie meine Vorgänger da, wo nichts über die Form (ob frei oder gebunden) ausgesagt sein soll

NH_4Cl-Lösung, und die des Kaliumurats in 0,25 proz. KCl-Lösung. Dabei trat die von Gudzent[16]) beobachtete Erscheinung auf, daß die Salze zuerst eine höhere Löslichkeit aufwiesen als später nach längerer Schüttelzeit. Gudzent hat dies damit erklärt, daß die Harnsäure zwei Reihen von Salzen bilde, die löslichere und unbeständige Laktamform und die weniger lösliche beständige Laktimform und hat angenommen, daß sich die schon während der Bereitung der Salze in der Stammlösung begonnene Umwandlung nachher in wäßriger Lösung weiter vollziehe, so daß sich zunächst eine Löslichkeit entsprechend dem Gemisch beider Isomere zeige, die allmählich herabginge, bis schließlich nach längerem Schütteln der Löslichkeitswert der Laktimform erreicht wäre. Wenn diese Annahme nach den Gudzentschen Untersuchungen der Salze in rein wäßrigen Lösungen auch möglich ist, so genügt sie für die Erklärung meiner Beobachtungen, die sich auf die Löslichkeit in Salzlösungen beziehen, nicht und zwar hauptsächlich aus dem Grunde, weil die Anfangswerte besonders beim Ammoniumurat derart hohe sind, daß sie weit über die Möglichkeit der Gudzentschen Erklärung hinausgehen. Selbstverständlich habe ich auf rein krystallinisches Aussehen der Salze geachtet und die Löslichkeit unter allen nach den bisherigen Erfahrungen notwendigen Vorsichtsmaßregeln bestimmt. Es löste sich z. B. Ammoniumurat in 0,1 proz. NH_4Cl-Lösung zunächst zu 0,29 g pro Liter während selbst bei Annahme der reinen Laktamform in der Lösung die Löslichkeit nicht mehr als 0,21 g betragen könnte. In mehreren gleichartigen Versuchen trat keine übereinstimmende und exakte Einstellung ein. Auch blieb der Gehalt der Lösung oft schon konstant, ehe der durch Rechnung gefundene Löslichkeitswert erreicht war. Beispielsweise hielt sich die Lösung von NH_4U mit 0,2 Proz. NH_4Cl schließlich auf 0,11 g pro Liter, während die Rechnung den Wert 0,064 ergibt. Bei einer Umwandlung im Sinne von Gudzent könnte ein derartiger Stillstand nicht eintreten. Wohl aber beobachtet man dies sehr häufig in übersättigten Uratlösungen.

Überhaupt machen mir die beobachteten Erscheinungen den Eindruck, als ob es sich auch bei den einfachen Löslichkeitsversuchen um Übersättigungserscheinungen handelt. Wie sie zustande kommen, läßt sich freilich schwer erklären. Entweder enthalten die scheinbar vollständig kryslallinischen Salze doch geringe amorphe Beimengungen wegen der großen Neigung der Urate zu amorphem Ausfall. Diese Annahme würde nicht in Widerspruch stehen mit den Gudzentschen Beobachtungen, wonach ein Produkt höherer Löslichkeit gewonnen wird, wenn das frisch entstandene Salz schnell aus seiner Mutterlösung entfernt wird, während beim längeren Verweilen in der Stammlösung oder beim längeren Schütteln mit Wasser die Löslichkeit abnimmt. Im letzten Falle hat der amorph ausgefallene Anteil Gelegenheit zur krystallinischen Umwandlung. Die auch über die Grenze der Gudzentschen Erklärung hinausgehende Löslichkeit gerade in gleichionigen Salzlösungen jedoch würde diese Annahme um so plausibler machen, da ja der amorphe Anteil sich hier ebenso stark löst wie im Wasser, indem er den Löslichkeits-

gesetzen nicht unterworfen ist und hier bei der geringen echten Löslichkeit mehr ins Gewicht fällt. Der Einwand, daß man amorphe Beimengungen unter allen Umständen mikroskopisch erkennen müßte, ist hinfällig nach den Erfahrungen, die früher bei den Quadriuraten mitgeteilt sind.

Jedenfalls lassen sich die Erscheinungen der abnehmenden Löslichkeit überhaupt bei Annahme einer Übersättigung einheitlicher und einfacher erklären, ohne mit den Gudzentschen experimentellen Feststellungen in Widerspruch zu geraten.

Die folgende Tabelle gibt die Löslichkeit der Urate in Wasser und Salzlösungen wieder. Die mittlere Kolumne enthält die berechneten Werte, die wegen der Schwankungen der experimentell gefundenen bei der Festlegung der relativen Übersättigungsgrenze verwertet wurden.

Versuchstemperatur 37°.

Substanz	gelöst in	Löslichkeit in Gramm pro Liter		
		berechnet	gefunden	
			zu Beginn	nach 8 Tagen
NaU . .	Wasser	—	1,6	1,3
	0,5 proz. NaCl-Lösung .	0,17	—	—
	1,0 proz. „	0,13	0,15	0,12
	2,0 proz. „	0,10	—	—
NH_4U .	Wasser	—	—	0,54*)
	0,05 proz. NH_4Cl-Lösung	0,17	0,36—0,21	0,29—0,17
	0,1 proz. „	0,10	0,29—0,21	0,21—0,11
	0,2 proz. „	0,064	0,19—0,15	0,13—0,11
KU . .	Wasser	—	—	2,48*)
	0,25 proz. KCl-Lösung .	0,93	1,6	1,2

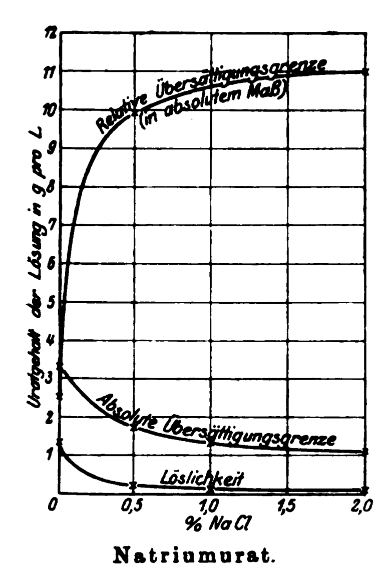
Danach ergeben sich für die Urate in Wasser und in entsprechenden Salzlösungen folgende Übersättigungsgrenzen:

Tabelle der Löslichkeit und Übersättigungsgrenzen der Urate bei 37°.

Substanz	in	Echte Löslichkeit in Gramm pro Liter	Absolute Übersättigungsgrenze in Gramm pro Liter	Relative Übersättigungsgrenze (Faktor)
Natriumurat .	Wasser	1,3	3,3	2,5
	0,5 proz. NaCl . . .	0,17	1,7	10,0
	1,0 proz. NaCl . . .	0,13	1,3	10,0
	2,0 proz. NaCl . .	0,10	1,1	11,0
Ammoniumurat	Wasser	0,54	1,4	2,2
	0,05 proz. NH_4Cl .	0,17	0,8	4,7
	0,1 proz. NH_4Cl . .	0,10	0,67	6,7
	0,2 proz. NH_5Cl . .	0,064	0,5	7,8
Kaliumurat . .	Wasser	2,48	5,3	2,2

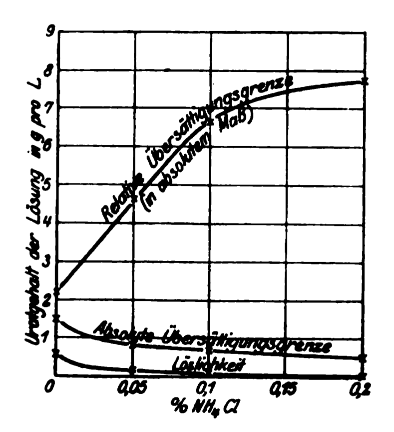
*) Nach Gudzent.

Da das Kaliumurat, wie später gezeigt wird, für den Ausfall im Harn nicht in Frage kommt, wurden die Werte nur in Wasser bestimmt. Die Tabelle enthält gleichzeitig die echte Löslichkeit. Trägt man die Werte für die Löslichkeit, sowie für die absolute und relative Übersättigungsgrenze des Natrium- und Ammoniumurats bei steigendem Gehalt an gleichen Kationen in ein Koordinatensystem ein, so erhält man für jedes der beiden Urate folgende Kurvenbilder:



Natriumurat.

Abb. 7. Darstellung der echten Löslichkeit sowie der absoluten und relativen Übersättigungsgrenze bei steigendem Kochsalzgehalt. Temperatur 37°.



Ammoniumurat.

Abb. 8. Darstellung der echten Löslichkeit sowie der absoluten und relativen Übersättigungsgrenze bei steigendem Ammoniumchloridgehalt. Temperatur 37°.

Sie zeigen das beachtenswerte Ergebnis, daß die Kurve für die absolute Übersättigungsgrenze einen ganz ähnlichen Verlauf nimmt, wie die der eigentlichen Löslichkeit. Beide Kurven unterscheiden sich im Wesentlichen durch ihre Höhenlage. Es ist also gerade so, als ob wir es mit einer Substanz von entsprechend höherer Löslichkeit zu tun hätten. Ganz auffällig ist die hohe Übersättigungsmöglichkeit in den Salzlösungen, was durch die hohen Werte für die relative Übersättigungsgrenze klar zum Ausdruck gebracht wird. Diese Tatsache ist nicht nur praktisch wichtig, sondern auch theoretisch interessant[39]).

Es zeigte sich nun bei den Versuchen weiterhin die eigentümliche Erscheinung, daß die Grenzwerte noch mehr anstiegen, wenn die Lösungen auch nur ganz geringe Mengen von freier Harnsäure enthielten. Die übersättigten Uratlösungen wurden nämlich entweder durch Auflösung des Salzes bei höherer Temperatur oder aber durch Lösen von Harnsäure in verdünnter Lauge hergestellt. Im zweiten Falle fielen die Werte immer höher aus. Diese Lösungen unterscheiden sich aber von den ersteren nur durch einen geringen Gehalt an freier Harnsäure. Auch

bewiesen entsprechende Kontrollversuche, daß tatsächlich die Harnsäure die Ursache für das Emporschnellen der Grenzwerte ist. Beim Natriumurat in 1proz. Kochsalzlösung stieg die relative Übersättigungsgrenze auf 20 bis 30.

Diese Erhöhung kann schwerlich beruhen auf einer Veränderung der Acidität, die wie Bechhold und Ziegler[4]) in Blutserum und Schade[5]) in reinen Lösungen gezeigt haben, einen Einfluß auf die Überfüllungsmöglichkeit haben, da die Acidität durch freie Harnsäure kaum beeinflußt werden kann. Denn die Harnsäure ist sehr schwer löslich, wenig dissoziiert und obendrein wird die Dissoziation so gut wie völlig zurückgedrängt durch die Uratanionen. Es scheint also so, als ob die Harnsäure selbst das Ausfallen des Urats hemmt.

Diese Übersättigungsgrenzwerte und nicht die Löslichkeitswerte sind also allen Betrachtungen und Berechnungen in den tierischen Flüssigkeiten zugrunde zu legen, da hier stets die Bedingungen zur Bildung übersättigter Lösungen gegeben sind.

d) Untersuchungen über den Ausfall der freien Harnsäure aus angesäuerten Uratlösungen bei 37°. Bedingungen des Ausfalls im Körper.

Wegen der sauren Eigenschaften des Harns haben wir es aber hier nicht nur mit dem Urat, sondern auch mit der freien Harnsäure zu tun. Wir müssen vorerst betrachten, in welchem Maße die Harnsäure als freie Säure auftreten kann.

Bezüglich der Theorie des Säure-Basengleichgewichts im Harn liegen eingehende Erörterungen von Henderson und Spiro[21]) vor.

Den Harn kann man auffassen als ein kompliziertes Gemisch einer größeren Anzahl von Basen und Säuren, die im chemischen Gleichgewicht miteinander stehen. Der Zustand des Gleichgewichts hängt ab von der Konzentration der einzelnen Komponenten und von ihrem Dissoziationsgrad. Da gewöhnlich die Säuren in Überschuß vorhanden sind, so reagiert der Harn in der Regel mehr oder weniger sauer.

Die Übersicht wird dadurch wesentlich erleichtert, daß wir es fast durchweg mit sehr starken Basen zu tun haben, besonders mit Na und K, in kleinerer Menge mit Ca und Mg. Von schwächeren Basen kommt nur das Ammonium in Frage, das aber wegen seiner im Vergleich zu den starken Basen geringen Konzentration ganz in den Hintergrund tritt.

Da sich also im chemischen Gleichgewicht die Basen des Harns wegen ihrer starken Dissoziation alle gleich verhalten, und da sie wegen des Überschusses an Säuren nicht in freier Form auftreten, genügt eine Betrachtung der Säuren. Und auch unter diesen kann man sich auf einige wenige beschränken. Denn die starken fallen für die Reaktion fort, da sie mit den starken Basen Neutralsalze bilden. Die ganz schwachen, die zudem nur in sehr geringer Menge vorhanden sind, können ebenfalls die Reaktion nicht wesentlich beeinflussen. Es bleiben demnach folgende Säuren übrig, von deren Konzentration und Dissoziationszustand die Größe der H-Ionenkonzentration im Harn abhängt.

Säure	Dissoziationskonstante
Hippussäure	$2{,}22 \times 10^{-4}$
Milchsäure	$1{,}30 \times 10^{-4}$
Oxalsäure	$1{,}0 \times 10^{-1}$
Harnsäure	$1{,}5 \times 10^{-6}$
H_2PO_4	$0{,}88 \times 10^{-7}$
H_2CO_3	$4{,}4 \times 10^{-7}$

Nun ist für die Dissoziation zu berücksichtigen, daß alle genannten äuren nur neben ihren Salzen vorkommen, wodurch ihre Ionisierung :ark beeinträchtigt ist.

Wie Henderson und Spiro[21]) gezeigt haben, ist die H-Ionen-onzentration in einer Lösung einer schwachen Säure und ihres mit iner starken Base gebildeten Salzes proportional dem Verhältnis von äure zu Salz und so gut wie unabhängig von der Konzentration der ösung. Es geht dies aus ähnlichen Betrachtungen hervor, wie ich sie päter bei Phosphatgemischen wiedergegeben habe. Bei einem be-immten Verhältnis von Säure zu Salz hängt für verschiedene Säuren ie Acidität ab von der Dissoziationskonstante der Säure oder um-ekehrt, eine bestimmte H-Ionenkonzentration setzt bei verschiedenen äuren ein verschiedenes Verhältnis von Säure zu Salz voraus. Das-elbe gilt für ein Gemisch mehrerer schwacher Säuren, die durch An-esenheit einer starken Base teilweise in Salze umgewandelt sind. Ist ie Acidität bekannt, so kann ohne weiteres für jede der Säure an-egeben werden, in welcher Proportion sie zu ihrem Salze steht, da iese lediglich von der Ionisierungskonstanten der Säure abhängt. Für de H-Ionenkonzentration kann man also eine Kurve zeichnen, die den)uotienten $\frac{\text{Säure}}{\text{Salz}}$ bei steigender Dissoziationskonstante veranschaulicht. fan erhält so für die verschiedenen H-Ionenkonzentrationen unendlich iele parallele Kurven. Wegen ihrer großen Anschaulichkeit mögen für ie wichtigsten Aciditätsgrade des Harns die von Henderson berech-eten Kurven wiedergegeben werden.

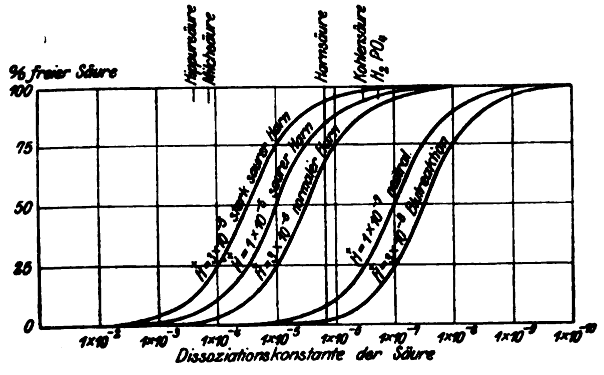


Abb. 9. Darstellung des Teilungsverhältnisses zwischen Säure und Salz für die im Harn vorkommenden Säuren bei verschiedener Acidität.

Die Abszisse enthält die Werte der Ionisationskonstanten. Die Ordinate gibt denjenigen Anteil der Säure in Prozenten der Gesamtmenge an, der nicht an Base gebunden ist. Der Aciditätsgrad, für den die Kurve gilt, ist auf dieser aufgeschrieben. Die für die Harnacidität wichtigsten Säuren sind an den entsprechenden Punkten besonders markiert.

Aus den Kurven ist ersichtlich, daß im Bereich der Harnacidität die Hippursäure und Milchsäure fast ganz an Base gebunden auftreten, während umgekehrt die Kohlensäure und die Säure H_3PO_4 ganz oder größtenteils frei sind. Die Phosphorsäure ist demnach fast ganz in Gestalt von Monometallphosphat anwesend.

Für die Harnsäure, die unser Interesse am meisten in Anspruch nimmt, kann man nach der Kurvenzeichnung folgende Tabelle aufstellen, die die Prozente an freier Harnsäure für die im Harn vorkommenden Aciditätsgrade angibt:

H-Ionenkonzentration		Freie Harnsäure in Proz.
Blutreaktion	3×10^{-8}	2
Neutralpunkt	1×10^{-7}	10
	3×10^{-7}	22
	1×10^{-6}	45
Normaler schwachsaurer Harn	3×10^{-6}	70
Stärker saurer Harn	1×10^{-5}	88
Sehr saurer Harn	3×10^{-5}	96

Die nach dieser Tabelle konstruierte Kurve gibt am besten ein Bild von den Beziehungen des Prozentgehalts der freien Säure zur H-Ionenkonzentration.

Nach den Ergebnissen meiner obigen Übersättigungsversuche mit reiner Harnsäure müßte diese nun eigentlich sehr bald ausfallen. Sind beispielsweise im Harn 70 Proz. Harnsäure in freiem Zustande, so ist die Menge in dieser Form pro Liter durchschnittlich 0,4 g. Die Löslichkeit beträgt aber nur 0,065 g pro Liter. Es besteht also eine starke Übersättigung, die schnell aufgehoben werden müßte.

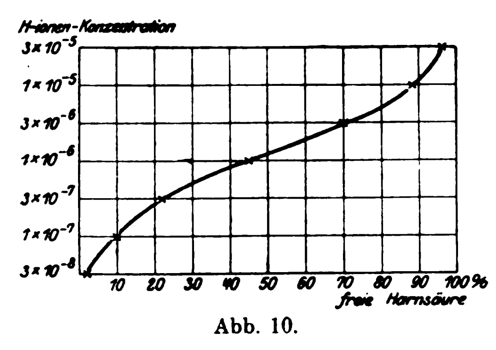


Abb. 10.

Tatsächlich fällt nun aber die Harnsäure nicht aus. Schon früheren Beobachtern war aufgefallen, daß sogar auf Zusatz einer Mineralsäure zum menschlichen Harn die Harnsäure unvollständig oder gar nicht zum Ausfall kommt.

Die Ursachen des ausbleibenden Harnsäureausfalls im Harn habe ich einer Prüfung unterzogen, indem ich mir die wichtigsten im Harn für diese Frage in Betracht kommenden Bedingungen in reinen Lösungen

huf[38 u. 40]). Durch Zusammenmischen dreier Lösungen, einer Urat-, einer ochsalz- und einer Phosphatlösung, wurde entsprechend den wechlnden Verhältnissen im menschlichen Harn die Harnsäurekonzenation und die Acidität variiert und die Ausfallsbedingungen festgestellt. ie Phosphatlösung wurde so hergestellt, daß zu einer immer gleichleibenden Menge von Phosphorsäure — entsprechend dem mittleren ehalt des Harns — eine verschiedene Menge Natronlauge zugefügt urde. Man erhält so verschiedene Gemische von primärem und sekunärem Phosphat, die eine dem Verhältnis zwischen beiden entsprechende cidität besitzen.

Die Acidität solcher Lösungen wurde von Ringer[67]) mit Hilfe der askettenmethode bestimmt und mit den von Henderson auf theoreschem Wege gefundenen Werten verglichen.

Henderson[32]) macht folgende Erwägung: In einem Gemisch von rimärem und sekundärem Phosphat hängt die Acidität ab von der issoziation der primären H-Ionen der Säure H_2PO_4 (also des sekunären H-Ions der Phosphorsäure H_3PO_4). Für die Dissoziation gilt nach em Massenwirkungsgesetz die Gleichung

$$\overset{+}{H} \times \overset{=}{HPO_4} = H_2PO_4 \times k\,.$$

ie Ionisierungskonstante k ist bekannt.

Henderson benutzte den von früheren Autoren gefundenen Wert $= 2 \times 10^{-7}$. Nach neueren Untersuchungen von Michaelis und Garendia[53]) beträgt er jedoch $0,88 \times 10^{-8}$.

Also

$$\overset{+}{H} = \frac{H_2PO_4}{HPO_4} \cdot 0,88 \times 10^{-7}\,.$$

Nun ist in einer Lösung von Mono- und Dinatriumphosphat die onzentration von H_2PO_4 gleich dem dissoziierten Anteil des Gehaltes er Lösung an primärem, die Konzentration von HPO_4 gleich dem n sekundärem Phosphat. Denn die wenigen Ionen, die auf Rechnung er freien Säuren H_2PO_4 und HPO_4 zu setzen wären, fallen wegen der tark zurückgedrängten Dissoziation dieser Säuren bei Gegenwart ihrer alze nicht ins Gewicht.

Der Dissoziationsgrad des primären Phosphats kann mit 80 Proz., er des sekundären mit 64 Proz. in Rechnung gestellt werden. Daach ergibt sich

$$\overset{+}{H} = \frac{0,8 \times NaH_2PO_4}{0,64 \times Na_2HPO_4} \cdot 0,88 \times 10^{-7}\,.$$

Da sich nun mit der Konzentration der Lösung der Dissoziationsgrad der Salze nur sehr wenig ändert, gilt diese Formel annähernd für inen sehr großen Konzentrationsbereich. Sie erlaubt ohne weiteres aus dem Mengenverhältnis der beiden Salze in der Lösung die Acidität zu berechnen. Und umgekehrt läßt sich aus dem bekannten Wert für

die H-Ionenkonzentration auf das Mengenverhältnis schließen. Fä… man an mit einer Lösung, die nur primäres Phosphat enthält und … setzt nun in steigendem Maße primäres Salz durch sekundäres, so … kommt man eine Serie von Werten, die man in Kurvenform veranschau… lichen kann.

Da dieselbe Betrachtung für alle schwachen Säuren, die sich … Gegenwart ihrer Salze in Lösung befinden, also auch für diejenigen d… Harns gilt, kann eine solche Kurve für jede Säure konstruiert werde… die im Harn für die Acidität in Frage kommt.

Ringer[67]) hat nun in einer Versuchsserie die Aciditätswerte v… Phosphatmischungen experimentell nachgeprüft und mit der Theorie … Übereinstimmung gefunden. Nur will er die Affinitätskonstante d… Säure H_2PO_4 aus dem älteren von Henderson benutzten Werte … die Größe $1,1 \times 10^{-7}$ abgeändert wissen. Wie oben bemerkt, haben neue… Untersuchungen den Wert $0,88 \times 10^{-7}$ ergeben.

Ringer stellt seine Lösungen in obengeschilderter Art her. D… Phosphorsäuremenge läßt er konstant (= 2,076 g P_2O_5 pro Lite… während er NaOH in steigendem Maße hinzufügt. Das Messungsergeb… gibt er in einer Kurve wieder. Auf der Ordinate verzeichnet er d… Acidität in logarithmischer Form als $\overset{+}{\mathrm{PH}}$, auf der Abszisse die Anzahl der zugefügten ccm 0,1131 n NaOH.

Die Punkte der Kurve, an denen durch Zufügen von NaOH d… ganze Säuremenge in NaH_2PO_4, Na_2HPO_4 oder Na_3PO_4 um… gewandelt ist, sind besonders markiert. Ebenso habe ich d… für den Harn wesentlichen Punkte angegeben.

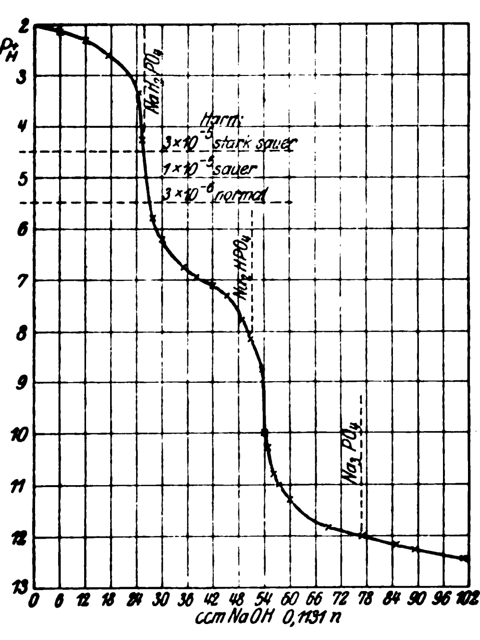


Abb. 11. Darstellung der H-Ionenkonzentration in Phosphatgemischen.

Aus der Kurve ersieht man, wie die saure Reaktion einer NaH_2PO_4-Lösung bei Anwesenheit einer Spur Na_2HPO_4 sofort steil abfällt und wie dann alle Mischungen aus primärem und sekundärem Salz in der Tat eine H-Ionenkonzentration sehr nahe um den Neutralwert 1×10^{-7} herum besitzen, wie es nach den Hendersonschen Betrachtungen der Fall sein muß.

Die im sauren Harn vor… kommenden Aciditäten können durch folgende Phosphat… gemische dargestellt werden

$\overset{+}{H}$		NaH_2PO_4 Proz.	Na_2HPO_4 Proz.
Neutralpunkt	1×10^{-7}	28	72
	5×10^{-7}	67	33
	1×10^{-6}	80	20
	2×10^{-6}	89	11
Normaler schwach saurer Harn	5×10^{-6}	95	5
Stärker saurer Harn	1×10^{-5}	98	2
Sehr saurer Harn	3×10^{-5}	99	1

Diese Werte sind an die Bedingung geknüpft, daß die Salze den gleichen Grad der Ionisierung innehalten, was in genügend verdünnten, rein wäßrigen Lösungen auch innerhalb einer großen Konzentrationsbreite annähernd der Fall ist. Wird die Ionisierung jedoch durch andere anwesende Stoffe, z. B. durch größere Mengen gleicher Kationen gestört, so können sie nicht mehr genau gelten. Die notwendige Korrektur wird darum nicht sehr erheblich ausfallen müssen, weil beide Salze beeinflußt werden und sich so der Zähler und Nenner obiger Gleichung ändert. Es ist aber klar, daß in unserem Falle, wo wir es mit Gemischen aus großen primären und sehr kleinen sekundären Salzmengen zu tun haben, die Dissoziation des sekundären Teiles verhältnismäßig stärker zurückgehen wird, wodurch sich die Acidität etwas erhöhen muß. Auch nimmt mit dem Rückgang der Ionisation das Produkt Na $\times$ OH, also die Hydrolyse, ab Ferner ist zu berücksichtigen, daß sich bei der Anwesenheit des Urats das chemische Gleichgewicht etwas verschiebt und Harnsäure frei gemacht wird. Aus diesen Gründen können die Messungen in unseren Lösungen den Werten obiger Mischungen nicht ganz entsprechen.

Es folgen nun die Ergebnisse meiner Untersuchungen in Kurvenform. Auf der Ordinate sind die Harnsäurekonzentrationen in Gramm pro Liter aufgetragen. Die Abszisse enthält die Versuchszeit (Schütteldauer) in Stunden. Die Acidität ist bei den einzelnen Kurvenlinien vermerkt.

Man ersieht aus dem Kurvenbild ohne weiteres die ausschlaggebende Bedeutung der Acidität für den Harnsäureausfall, während die Konzentration in dieser Beziehung keine so große Rolle spielt.

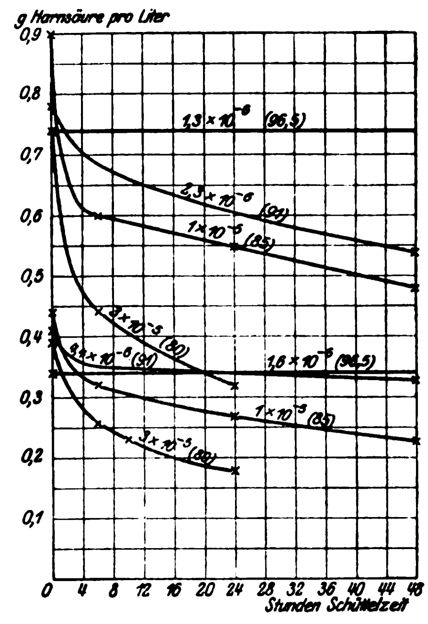


Abb. 12. Darstellung des Harnsäureausfalls aus Uratlösungen verschiedener Konzentration und verschiedener Acidität bei 37°.

(Die Zahlen in Klammern bedeuten die angewandten ccm nNaOH.)

Bei einer geringen Acidität von etwa $1,5 \times 10^{-6}$ fällt auch bei hohem Uratgehalt der Lösung keine Harnsäure aus. Berücksichtigt man die echte Löslichkeit der Harnsäure bei 37° von 0,065 g pro Liter und bedenkt, daß bei obiger Acidität ca. 50 Proz. der Harnsäure frei sein müssen, so ist es erstaunlich, daß etwa 0,38 g Harnsäure in Lösung gehalten werden entsprechend einem Übersättigungsgrad = 6. Wird die Acidität gesteigert, so fällt Harnsäure aus in zeitlicher Abhängigkeit von der Höhe der Acidität und von der Konzentration des Urats. In jedem Falle aber ist der Verlauf des Ausfalls ein auffallend langsamer.

Das Ausbleiben des Harnsäureausfalls resp. seine starke Verzögerung ist um so merkwürdiger, als die freie Harnsäure in wäßriger Lösung diese Erscheinung nicht bietet. Sie hat hier, wie früher gezeigt wurde, gar keine metastabile Konzentrationszone. Meine frühere Annahme, daß die Harnsäure aus dem Urat nicht in Freiheit gesetzt wird, kann ich nicht mehr aufrecht erhalten nach den Ergebnissen meiner neueren Untersuchungen über den Aciditätsverlauf vor und während des Ausfalls. Die Acidität zeigt nämlich, schon ehe ein Ausfall erfolgt ist, einen verhältnismäßig niedrigen Wert. Dies ist nur damit zu erklären, daß sich H-Ionen mit Uratanionen zu undissoziierten Harnsäuremolekeln vereinigen, was gleichbedeutend ist mit einem Freiwerden von Harnsäure und mit einer Anreicherung derselben in der Lösung über die Löslichkeitsgrenze hinaus. Die Harnsäure muß also in freier Form in übersättigtem Zustande in der Lösung vorhanden sein. Der weitere Aciditätsverlauf zeigt eine Abnahme entsprechend der Menge der ausgefallenen Harnsäure, wie es theoretisch der Fall sein muß, da die in der ausgefallenen Harnsäure verloren gegangenen H-Ionen zu einer Verschiebung des Verhältnisses zwischen primärem und sekundärem Phosphat zugunsten des letzteren führen müssen.

Für das Vorhandensein von freier Harnsäure in der Lösung im übersättigten Zustande spricht auch die Tatsache, daß man durch Impfung mit Harnsäurekrystallen den Ausfall hervorrufen bzw. beschleunigen kann, genau in der gleichen Weise wie bei den übersättigten Uratlösungen durch Impfung mit Urat.

Es muß also das Urat selbst den Ausfall der Harnsäure aus der Lösung verhindern und verzögern, und es zeigt sich die merkwürdige Tatsache, daß sich Urat und Harnsäure gegenseitig vor dem Ausfall schützen. In welcher Weise dies geschieht, vermag ich nicht zu erklären.

Besonders hervorheben möchte ich, daß diese Erscheinung in reinen Lösungen genau so wie im Harn zu konstatieren ist und daß wir deshalb den Einfluß fremder Stoffe, wie Kolloide, zur Erklärung nicht heranziehen dürfen. Wir werden im folgenden sehen, daß wir alle im Harn beobachteten Löslichkeitsanomalien und auch die Sedimentbildung auf die gefundenen Tatsachen zurückführen können.

e) Untersuchungen der Übersättigungsgrenzwerte bei 18°. Bedingungen für den Ausfall außerhalb des Körpers.

Da das Harnsediment außerhalb des Körpers bei Zimmertemperatur ausfällt, war es für die Frage nach der Bildung des Sedimentum late-

ritium von Wichtigkeit, die Übersättigungsgrenzwerte für das Urat auch bei 18° zu bestimmen. Ferner war festzustellen, wie sich der Harnsäureausfall aus sauren Uratlösungen bei dieser Temperatur gestaltet.

Die Versuche wurden in ähnlicher Weise ausgeführt wie die obigen bei 37°.

Für das Natriumurat in 1 proz. Kochsalzlösung seien die Werte bei 18° mit denen bei 37° zum Vergleich zusammengestellt:

Natriumurat in 1 proz. NaCl-Lösung.

	bei 37°	bei 18°
Absolute Übersättigungsgrenze	1,3	0,45
Relative "	10	5,5

Man sieht das starke Absinken der Grenzwerte mit der Temperatur. Bezüglich des Harnsäureausfalls aus Urat-(Kochsalz-)-Phosphatlösungen wurden dieselben Gesetzmäßigkeiten wie bei 37° gefunden, vor allem die starke Abhängigkeit von der Acidität. Bei einer Acidität von 3×10^{-5} bildete sich bei jeder Konzentration (von 1,8 bis 0,2 g Urat pro Liter) schnell ein Harnsäuresediment. Bei einer H-Ionenkonzentration von 1,0 bis $2{,}0 \times 10^{-6}$ blieb der Ausfall bei einer Konzentration von 0,45 g pro Liter ganz aus, bei 0,9 g pro Liter setzte er nach 24 Stunden ein.

Nach diesen neu gewonnenen Kenntnissen können wir nun auch die Ergebnisse der oben erwähnten Ringerschen[68]) Versuche verstehen. Sie sind begründet in den Gesetzmäßigkeiten, an welche die Einstellung des Gleichgewichts und der Ausfall aus übersättigten Harnsäurelösungen geknüpft ist.

Beim Schütteln von Natriumurat mit saurer Phosphatlösung kann es nicht zur Übersättigung von Urat kommen. Die Bedingungen sind hier so gewählt, daß sich das Natriumurat löst bis zur Löslichkeitsgrenze, die gegeben ist durch seine durch die Anwesenheit der Na-Ionen des Phosphats eingeschränkte Wasserlöslichkeit. Die H-Ionen des Phosphats werden aus dem Urat Harnsäure in Freiheit setzen, die bei der relativ hohen H-Ionenkonzentration der Lösung ausfällt. Für den in Harnsäure umgewandelten Teil des Urats wird sich neues nachlösen müssen. Das Ende dieses Prozesses ist erreicht, wenn durch Ausfall von Harnsäure genügend H-Ionen aus der Lösung verloren gegangen sind und sich diejenige Acidität eingestellt hat, bei der die H-Ionenkonzentration multipliziert mit der Konzentration der U-Ionen gleich dem Löslichkeitsprodukt der Harnsäure ist. Dieses Gleichgewicht wird jedoch in der Versuchszeit nicht ganz erreicht, trotzdem eine erhebliche Menge von Harnsäure als Bodenkörper zugegen ist. Etwas freie Harnsäure bleibt in Übersättigung. Daß diese Menge im Verlauf von 8 Tagen (Differenz zwischen kurzer und langer Schütteldauer) kaum abnimmt, hängt mit dem asymptotischen Verlauf der Ausfallkurve zusammen.

Ringer findet dementsprechend bei kurzer und langer Schütteldauer ziemlich gleiche und der Rechnung gegenüber etwas zu hohe Werte. Statt 165 mg findet er 208 resp. 211 mg pro Liter.

Anders bei der umgekehrten Versuchsanordnung. Wird Harnsäure in einer alkalisch reagierenden Lösung von Dinatriumphosphat gelöst, so sind die Bedingungen für die Bildung einer übersättigten Uratlösung gegeben. Die Harnsäure wird schnell neutralisiert, wobei die freiwerdenden Harnsäureanionen mit dem Natriumionen zu Natriumurat zusammentreten. Die Menge dieses neugebildeten Salzes hängt aber nicht von seiner Löslichkeit ab, sondern von der verfügbaren Menge der OH-Ionen, vorausgesetzt, daß genügend Harnsäure als Bodenkörper zugesetzt wird.

Steigert man durch immer größeren Zusatz von NaOH zu derselben Menge von Phosphorsäure die Alkalescenz, so wird auch immer mehr Harnsäure in Lösung gehen, die Lösung wird immer stärker an Urat übersättigt bis zu dem Punkt, wo die Übersättigung ihren Grenzwert erreicht und Urat ausfällt. Ist dies geschehen, so geht der Uratgehalt in der Lösung weiterhin langsam herunter in zeitlicher Abhängigkeit von der Menge des Uratbodenkörpers. War am Anfang genügend Harnsäure als Bodenkörper zugefügt, so sind nun zwei feste Phasen vorhanden. Ein Gleichgewicht ist aber nicht eingetreten, da das Urat immer noch in übersättigter Lösung vorhanden ist. Da die Übersättigung nur langsam zurückgeht, wird es von der Schüttelzeit abhängen, wie groß der Uratgehalt in der Lösung gefunden wird. Untersucht man solche Lösungen mit steigender Alkalescenz immer erst nach längerer Zeit, so erhält man den höchsten Wert bei einer derartigen OH-Ionenkonzentration, daß die Übersättigung ihren Grenzwert noch nicht ganz erreicht hat. Dann bleibt die hohe Übersättigung bestehen. Ist die OH-Ionenkonzentration höher, so fällt Urat aus, die Übersättigung wird allmählich aufgehoben und zwar um so schneller, je mehr Bodenkörper sich bildet, also je höher die OH-Ionenkonzentration anfangs gewählt wurde. Daher zeigt sich in den Ringerschen Versuchen eine Abnahme des Harnsäurewertes in der Lösung, sobald Urat als Bodenkörper auftritt.

Es spielt nun bei diesen Versuchen keine Rolle, ob eine alkalische Phosphatlösung oder einfach eine NaOH-Lösung benutzt wird, abgesehen von dem verschiedenen Na-Ionengehalt der Lösungen, der auf die Löslichkeit und in gewissem Maße auf die Übersättigung Einfluß hat. Daher zeigen die Ringerschen Löslichkeitsversuche der Harnsäure in Natriumhydroxydlösungen von steigender Konzentration genau dieselben Erscheinungen. Bei steigendem NaOH-Gehalt steigender Gehalt an Urat bis zu dem Moment, wo Urat als Bodenkörper auftritt. Von da ab zunächst wieder eine Abnahme. Dann aber erfolgt eine neue Zunahme dadurch hervorgerufen, daß in sehr stark alkalischer Lösung das Mononatriumurat durch Bildung von Dinatriumurat leichter löslich wird.

Dasselbe zeigen die Ringerschen Versuche mit Dinatrium- und Trinatriumphosphatlösungen steigender Konzentration — Trinatriumphosphat zerfällt ja in Wasser durch Hydrolyse einfach in Dinatriumphosphat und Natronlauge — dasselbe die entsprechenden Versuche mit Kaliumsalzen.

Drittes Kapitel.

tudien über die Wirkung der Kolloide auf den Ausfall der Harnsäure und ihrer Salze.

A. Einleitung: Frühere Arbeiten.

Obwohl es nun nicht sehr wahrscheinlich war, daß die Kolloide n **Harn** eine **wesentliche** Rolle bei der Löslichhaltung der „Harnıure“ spielen, da nach den Arbeiten von Lichtwitz[44]) die Goldzahl, ie ein Maß für die Größe der Oberfläche und damit auch für die Virksamkeit des Kolloids darstellt, bei verschiedenen Harnen nicht in eziehung zur Sedimentbildung stand, da ferner nach eigenen Unterıchungen auch die Menge des Kolloids zur maximal gelösten Harnıure weder bei Gesunden noch bei Steinkranken in irgendeinem beimmten Verhältnis stand, waren doch Studien über die Wirkung von Kolloiden auf den Ausfall der Harnsäure und ihrer Salze aus reinen ösungen notwendig, da von Lichtwitz[45]) zweifellos eine solche kontatiert worden war und da auch Marc gezeigt hatte, daß der Ausfall us übersättigten Krystalloidlösungen durch anwesende Kolloide verögert wird.

Im Anschluß an seine Studien über den zeitlichen Verlauf des uskrystallisationsprozesses untersuchte Marc[50]), ob Zusätze von Stoffen, lie an der Krystallisation nicht teilnehmen, die Geschwindigkeit des Vorganges beeinflussen und den Habitus der Krystalle ändern. Da zu rwarten war, daß eine derartige Wirkung an Adsorptionsvorgänge genüpft ist, prüfte er Kolloide und zwar Farbstoffe, deren Adsorptionsähigkeit allgemein bekannt ist*). Er fand nun in der Tat, daß verschiedene Farbstoffe die Krystallisation je nach ihrer färbenden Kraft uch bei Anwesenheit von Keimen hemmten. Und zwar genügten schon sehr geringe Mengen 0,02 bis 0,03 g pro 100 ccm, um eine merkliche Wirkung auszuüben. Da die Farbstoffe die Auflösungsgeschwindigkeit nicht änderten, erklärt er die Erscheinung damit, daß der Farbstoff den krystallinischen Stoff aus der Adsorptionsschicht verdrängt, so daß er nicht zum Ankrystallisieren kommen kann und verwirft die Ansicht, daß das Kolloid die Krystalle umhüllt.

Der Habitus der Krystalle wurde ebenfalls verändert, was dafür spricht, daß das Kolloid in verschiedenen Richtungen verschieden stark adsorbiert wird.

Harnsäurekrystalle färbten sich stark mit Methylenblau, Methylviolett, Patentblau, Bismarckbraun, gar nicht mit Ponceaurot und Chinolingelb. Bei Kaliumsulfat fand er ein gerade umgekehrtes Verhalten.

Aus übersättigten Lösungen schied sich die Harnsäure in Form rechtwinkliger Krystalle aus, ob Ponceaurot oder Chinolingelb zugegen

*) Neuerlich macht Lichtwitz darauf aufmerksam, daß nicht alle von Marc verwendeten Farbstoffe Kolloide sind. So besitzt das Bismarckbraun z. B. eine sehr gute Dialysierbarkeit. Vgl. 83, S. 19.

war oder nicht. Bei Methylenblau oder Methylviolettzusatz dagegen entstanden gestreckte Doppelpyramiden, bei Zusatz von Bismarckbraun treppenförmige, häutchendünne Krystalle.

Marc kommt zu dem Schluß, daß die Reihenfolge, in der die verschiedenen Farbstoffe adsorbiert werden, nicht abhängt von der stofflichen Natur des Adsorbens, sondern von der krystallographischen Natur der adsorbierenden Fläche.

Während sich also an krystallinische Stoffe die Kolloide leicht adsorbieren lassen, findet Marc betreffs der Adsorption von Krystalloiden, daß sie nur dann adsorbiert werden, wenn sie mit dem Adsorbens feste Lösungen bilden können, wenn es sich also um isomorph oder wenigstens homöomorph krystallisierende Stoffe handelt.

B. Eigene Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Farbstoffe und andrer Kolloide auf den Ausfall aus übersättigten Harnsäure- und Uratlösungen.

Nach diesen Gesichtspunkten waren die übersättigten Urat- und Harnsäurelösungen zu untersuchen. Wegen der guten und leicht festzustellenden Adsorptionsfähigkeit verwandte ich hauptsächlich Farbstoffe, dann aber auch andere Kolloide wie Eiweiß, Gelatine, Gummi arabicum und endlich Urinkolloid.

Die Farbstoffe wurden mir in besonders reiner Form von der Firma Kahlbaum zur Verfügung gestellt.

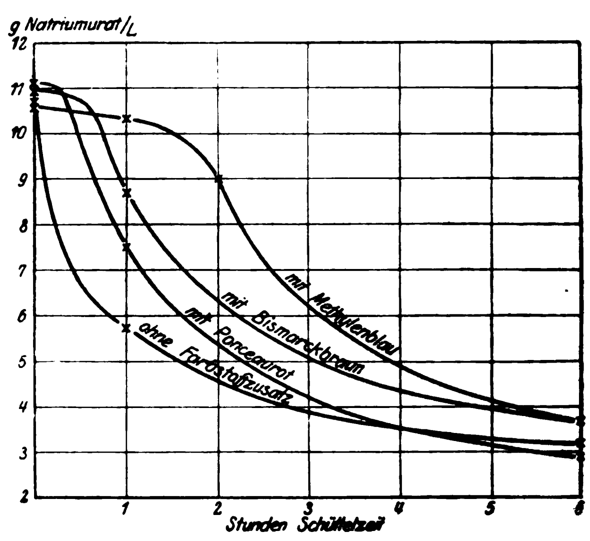


Abb. 13. Darstellung der Verzögerung des Uratausfalls aus übersättigter Lösung durch verschiedene Farbstoffe bei 37°.

Zunächst wurde festgestellt, daß bei übersättigten Uratlösungen nur ein Teil der Farbstoffe und diese wieder in verschiedenem Grade ausfallsverzögernd wirkten. Hinsichtlich der Wirksamkeit ließ sich

beispielsweise eine Stufenleiter aufstellen: Methylenblau, Bismarckbraun, Ponceaurot.

Vorstehende Kurvenzeichnung (Abb. 13) zeigt den verschiedenen Wirkungsgrad der drei Farbstoffe in einer Natriumuratlösung vom Übersättigungsgrad 7 nach einem Versuch im Schüttelthermostaten bei 37°.

Chinolingelb übte keinen Einfluß aus. Der saure Farbstoff Fuchsin verzögerte den Ausfall.

Die wirksamen Farbstoffe wurden vom Urat adsorbiert, die anderen nicht. Der Wirkungsgrad hielt gleichen Schritt mit der Adsorbierbarkeit. Schon die Vorversuche zeigten, daß selbst große Farbstoffmengen nur einen verhältnismäßig geringen Schutz vor Ausfall boten. So konnte z. B. in einer Natriumuratlösung mit einem Übersättigungsgrad von 5 bei 37° die Sedimentbildung nicht verhütet werden. Die Verzögerung des Ausfalls bezog sich nur auf den Beginn desselben. Die Einstellung des Gleichgewichts trat jedoch etwa ebenso schnell ein wie ohne Farbstoffsubstanz. Durch zugesetzten Bodenkörper wurde auch hier der Ausfall beschleunigt.

Der Grad der Verzögerung des Ausfalls erwies sich abhängig von der Farbstoffmenge und im umgekehrten Sinn vom Übersättigungsgrad. Ersteres ist in folgender Kurvenzeichnung veranschaulicht, ebenso die Tatsache, daß lediglich der Ausfallsbeginn verzögert wird. Der Übersättigungsgrad der Natriumuratlösung war etwa 7. Als Farbstoff wurde Methylenblau (1 prozentige Lösung) in steigender Menge zu je 200 ccm der Lösung hinzugesetzt. Versuchstemperatur 37°.

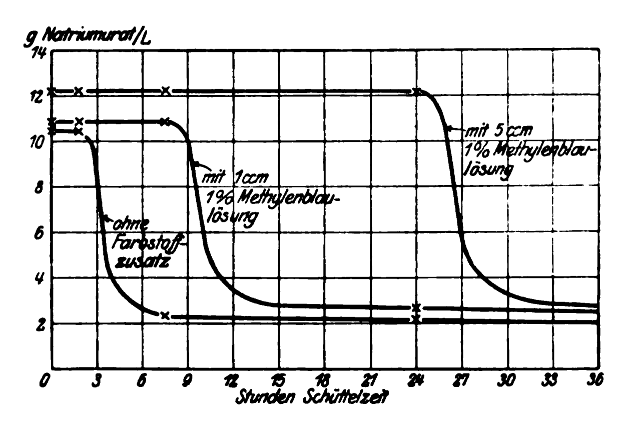


Abb. 14. Darstellung der Verzögerung des Uratausfalls aus übersättigter Lösung durch verschiedene Mengen desselben Farbstoffs bei 37°.

Von anderen Kolloiden boten Gelatine und Albumin ebenso Schutz wie die genannten Farbstoffe, während Gummi ohne Einfluß blieb.

Die echte Löslichkeit wurde durch die Farbstoffe in keiner Weise geändert, wie folgende Tabelle zeigt.

Salz	Löslichkeit in Gramm pro Liter. Ohne Farbstoff	20 Tr. Methylenblau
Natriumurat	1,7	1,68
Kaliumurat	3,3	3,10
Ammoniumurat	0,7	0,75

Auch der Ausfall der freien Harnsäure aus saurer Uratphosphatlösung wurde durch Gelatine, wenn auch in unerheblichem Maße, verzögert.

In folgendem kurvenmäßig dargestellten Versuch wurde eine Urat-Kochsalz-Phosphatlösung nach früherem Muster verwandt (Phosphatlösung hergestellt aus 130 ccm 2 n H_3PO_4 + 80 ccm nNaOH) und teilweise 4 Proz. Gelatine auf 200 ccm zugefügt. Temperatur 37°.

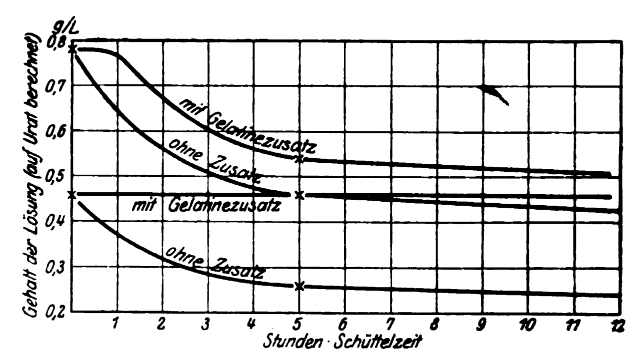


Abb. 15. Darstellung der Ausfallsverzögerung freier Harnsäure aus angesäuerter Uratlösung durch Gelatine.

Urinkolloid, das durch Dialyse gewonnen wurde, erwies sich als so gut wie unwirksam.

Im ganzen muß man sagen, daß ein Einfluß gewisser Kolloide auf den Ausfall des Urats aus übersättigter Lösung, sowie auf den Ausfall der Harnsäure aus saurer Urat-Phosphatlösung zwar vorhanden ist, jedoch nicht in dem Maße, daß man ihm im Tierkörper eine ausschlaggebende Bedeutung zuerkennen könnte, besonders in Anbetracht der Tatsache, daß die Salze der Harnsäure und auch die freie Säure bei Gegenwart der Salze in reinen Lösungen die Eigentümlichkeit besitzen, sich sehr stark übersättigen zu lassen, und im labilen Gebiet oder im metastabilen nach der Impfung nur sehr langsam ihrer Gleichgewichtslage zuzustreben. Mit dieser spezifischen Eigenschaft hängt vermutlich auch der geringe Einfluß der Kolloide zusammen.

Ich kann demnach, wie ich bereits an anderer Stelle[41]) geäußert habe, die Ansicht von Lichtwitz[47]) nicht teilen, daß das Geheimnis der hohen Löslichkeit der „Harnsäure" in den tierischen Flüssigkeiten in der Schutzwirkung der Kolloide zu finden sei. Gewiß mögen sie auch etwas dazu beitragen, die „Harnsäure" in Lösung zu halten, aber

hre Rolle darf keinesfalls überschätzt werden. Es lassen sich eben lle bisher rätselhaften Erscheinungen zwanglos durch die oben abgeeiteten Gesetzmäßigkeiten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösung hne Zuhilfenahme der Kolloide erklären.

Viertes Kapitel.

Die Lösungs- und Ausfallsbedingungen im Harn auf Grund der neugewonnenen Erfahrungen.

Sehen wir nun auf Grund der neu gewonnenen Kenntnisse von len Übersättigungserscheinungen der Urate und der Harnsäure, wie ich das chemische Gleichgewicht im Harn einstellen wird, resp. welche Substanzen wir unter den verschiedenen Bedingungen als Bodenkörper rwarten müssen und vergleichen wir die theoretisch geforderten Resultate mit den durch die Praxis gegebenen Erfahrungen.

Am besten betrachten wir die Harnsäure im Tierkörper auf ihrem Wege vom Blut zum Harn und erwägen, welchen Umwandlungen sie hier unterliegen muß.

A. Die Harnsäure im Blut.

Im Blut ist die Harnsäure zweifellos in der Form des Mononatriumurats gelöst. Denn einmal geht aus den Kurven von Henderson[22]) hervor, daß bei der H-Ionenkonzentration des Bluts von 3×10^{-8} fast die ganze Menge (ca. 98 Proz.) der Harnsäure in Salzform anwesend sein muß, und zweitens kommt von den Basen wegen seines großen Übergewichts so gut wie nur das Natrium in Frage, wie aus der Zusammensetzung des von Adler angegebenen künstlichen Serums hervorgeht, das in seinem Ionengehalt dem Blutserum entspricht.

NaCl	0,59	Proz.
KCl	0,04	„
$CaCl_2$	0,04	„
$MgCl_2$	0,025	„
NaH_2PO_4	0,0126	„
$NaHCO_3$	0,351	„
Glukose	0,15	„
Gummiarabicum . . .	2,0	„

Im übrigen ist die Frage von Gudzent[18]) einer experimentellen Prüfung unterzogen worden. Er berechnet mit Rücksicht auf die etwa 5 mal größere Dissoziationskonstante der Harnsäure (bei 18° gleich $0{,}151 \times 10^{-5}$) im Gegensatz zur Kohlensäure (bei 18° gleich $0{,}304 \times 10^{-6}$)*), daß beim Zusammenbringen von Harnsäure mit $NaHCO_3$ unter den Konzentrationsverhältnissen in Serum ca. 97 Proz. der Harnsäure an Basen gebunden sein müssen und stellt im Versuch fest, daß tatsächlich

*) Von Michaelis und Rona ist inzwischen der Wert $0{,}44 \times 10^{-6}$ festgelegt worden[46]).

98 Proz. der als Salz anwesenden CO_2 durch die Harnsäure frei gemacht wird.

Durch Löslichkeitsversuche von Natriumurat im künstlichen und natürlichen Serum weist er nach, daß das Harnsäureanion mit keinem der im Serum befindlichen Bestandteile eine Verbindung eingeht. Denn die gefundene Löslichkeit stimmt mit der Berechnung überein. Es ist also das Löslichkeitsgleichgewicht des Urats nicht gestört worden.

Auch mit den Kolloiden des Bluts geht die Harnsäure keine Bindung ein und tritt lediglich in krystalloider Form auf, da die Serumharnsäure im Dialyseversuch vollständig osmotisch wirksam ist.

Da die Löslichkeit des Natriumurats im Blut im wesentlichen von der Natrium-Ionenkonzentration abhängt und diese hier 0,119 Mol. beträgt, so läßt sie sich bei Annahme der endgültigen Wasserlöslichkeit des Salzes von 1,4 g (der Gudzentschen Laktimform entsprechend) zu 0,14 g pro Liter berechnen. Da sich das Natriumurat, sei es im Blut, sei es schon vorher, durch den Zusammentritt von Harnsäureanionen und Natriumionen bildet, so sind alle Bedingungen für die Entstehung übersättigter Lösungen gegeben, so daß also die wahre Löslichkeit des Salzes nicht in Betracht kommt. Vielmehr muß auch das Blut vom Gesichtspunkt der übersättigten Lösungen betrachtet werden. Dies ist insofern von großer praktischer Wichtigkeit, als ein spontaner Ausfall von Urat aus dem Blut nicht bei Überschreitung der Löslichkeit, sondern erst nach Überschreitung der für das Blut resp. für das betreffende Gewebe gültigen Übersättigungsgrenze eintreten kann.

Die Übersättigungserscheinungen im Blut sind von Bechhold und Ziegler[4]) studiert worden. Wenn auch die Deutung der Versuchsergebnisse durch die Autoren selbst in vielen Punkten der Korrektur bedarf — Gudzent hat bereits darauf hingewiesen —[19]), so sind doch einige der Ergebnisse im Serum von praktischer Bedeutung und decken sich gut mit den meinigen in reinen Lösungen, so daß ich näher auf die Untersuchungen eingehen muß, besonders da sich vieles auch auf den Harn übertragen läßt und das Verständnis des Gleichgewichts hier erleichtert. Es wird sich zeigen, daß sich so gut wie alle von Bechhold und Ziegler am „harnsäure"haltigen Serum gemachten Beobachtungen auf Eigenschaften der Harnsäure und ihrer Salze zurückführen lassen, daß also die „Harnsäure" auch hier rein physikalisch-chemischen und nicht Kolloidgesetzen folgt.

Bechhold und Ziegler stellen die bereits von Roberts[73]) beobachtete Tatsache fest, daß reine Harnsäure im Serum rund 20 mal löslicher ist als Mononatriumurat, was ihnen auffällig erscheint, weil in Wasser das Urat bei weitem löslicher ist.

(Bei 37° Löslichkeit des Urats . . = 1,4 g pro Liter,
„ 37° „ der Harnsäure = 0,065 „ „ „ .)

Ferner konstatieren sie, daß Mononatriumurat im Serum nur den 60. Teil der Löslichkeit als in Wasser besitzt.

Die richtige Erklärung hatte bereits Roberts gegeben, indem er

arauf hinwies, daß Natriumurat im Serum einfach gelöst wird, während ch die freie Harnsäure mit den Salzen des Bluts chemisch umsetzt. uch hatte Roberts bereits gefunden, daß die hohe Löslichkeit der larnsäure auf dem Gehalt an $NaHCO_3$ beruht.

Bezüglich der Löslichkeit der reinen Harnsäure im Serum machen echhold und Ziegler folgende Beobachtung:

„Digeriert man Serum eine Stunde lang bei 37° mit Harnsäure ls Bodenkörper und filtriert bei 37°, so erhält man ein Filtrat, in dem nächst mikroskopisch keine Harnsäurekrystalle oder Urate nachweisar sind. Läßt man dieses Filtrat 24 Stunden bei 37° stehen, so heidet sich ein dicker Bodensatz aus."

Wiederholten sie den Versuch aber in derselben Weise mit Urat, lösten sich nur sehr kleine Mengen des Salzes und nach 24 Stunden aren nur Spuren ausgefallen.

Die Autoren stellten nun für den ersten Fall (Serumharnsäuresung) die „Überfüllungsgrenze" fest, indem sie zur gleichen Menge aktivierten Rinderserums Harnsäure in steigender Menge hinzufügten nd so feststellten, wieviel Harnsäure das Serum in Lösung zu bringen ermochte. Ließen sie dieses „überfüllte" Serum 24 Stunden stehen, fiel wie oben erwähnt, ein dicker Bodensatz aus. Um nun zu mieren, wieviel Harnsäure das Serum dauernd in Lösung halten ann, machten sie folgenden Versuch: „Mit überfülltem Harnsäureserum eschickte Röhrchen wurden mit abfallenden Mengen gewöhnlichen erums verdünnt und mit einigen Harnsäurekrystallen geimpft. Es ıußte nun ein Mischungsverhältnis geben, in dem gerade binnen 4 Stunden keine Harnsäure mehr ausfiel". So erhielten sie die „Fülingsgrenze" des Serums.

Es ergab sich als „Überfüllungsgrenze" im Mittel 1 : 1100, als Füllungsgrenze" 1 : 1925.

Bei der Lösung von Mononatriumurat in Serum war eine Überillung fast nicht möglich, aber immerhin waren die Werte anfangs twas höher als später. Dagegen ließ sich eine „Überfüllung" erzielen urch Zusatz von NaCl.

Die Löslichkeit von Na-Urat im Serum betrug 1 : 40000.

Nach dem Verhalten der „Harnsäure" in Lösungen sind die von Bechhold und Ziegler gefundenen Tatsachen zu erwarten.

Mit reiner Harnsäure muß das Serum eine übersättigte Lösung on Mononatriumurat bilden, mit Mononatriumurat dagegen nur eine nit Rücksicht auf seinen Na-Ionengehalt gesättigte, also den Löslicheitsgesetzen unterworfene Lösung.

Im ersten Fall tritt zwischen der Harnsäure und dem vorhandenen $NaHCO_3$ eine Umsetzung ein. Die Harnsäure macht Kohlensäure frei ınd wandelt sich in das primäre Salz um. Wir haben hier eine der ›ben erörterten Bedingungen für die Entstehung übersättigter Lösungen vor uns.

Die Lage der „Überfüllungsgrenze" wird durch folgende Überlegung klar. Serum, das etwa 3,5 g $NaHCO_3$ pro Liter enthält, ist imstande,

etwa 7 g Harnsäure zu lösen und in Natriumurat umzuwandeln. Wird einem solchen Serum eine große Menge Harnsäure (7 g pro Liter und mehr) zugefügt, so bildet sich soviel Urat in der Lösung, daß die Übersättigungsgrenze überschritten wird und Urat ausfällt.

Wird jedoch die Menge des Bodenkörpers so bemessen, daß innerhalb der Versuchszeit von 1 Stunde gerade noch kein Urat zum Ausfall kommt, so ist die „Überfüllungsgrenze“ Bechholds und Zieglers gegeben. Praktisch läßt sich übrigens mit diesem Werte nicht viel anfangen, da die Versuchszeit von 1 Stunde willkürlich gewählt ist.

Dialysierten die Autoren das Serum, so daß mit dem Salze auch das $NaHCO_3$ entfernt wurde, so konnte natürlich keine Überfüllung erreicht werden.

Die „Füllungsgrenze“ entspricht meiner „Übersättigungsgrenze“, da bei dieser Konzentration verlangt wird, daß das Urat gerade noch dauernd in Lösung bleibt. Die „Impfung“ mit Harnsäurekrystallen im Versuch von Bechhold und Ziegler ist deshalb zwecklos, weil nicht Harnsäure, sondern Urat als Bodenkörper auftritt.

Bechhold und Ziegler fanden die Grenze im Serum bei 0,52 g Harnsäure resp. 0,64 g Urat, während sie in meinen Versuchen mit entsprechenden Lösungen höher lag, etwa bei 1,3 g Urat. Die Differenz dürfte in der verschiedenen Reaktion der Lösungen begründet sein, die einen Einfluß auf die Übersättigungsgrenze ausübt.

Beim Lösen von Mononatriumurat im Serum kann es nicht zur Übersättigung kommen. Hier erhält man einen echten Löslichkeitswert. Daß der Wert anfangs höher ist, dann eine Zeitlang allmählich abnimmt, ist eine Erscheinung, die ja bekanntlich ebenso in wässrigen Lösungen beobachtet wird und die ich noch nicht für genügend geklärt halte. Wie ich an anderer Stelle gezeigt habe, genügt die Annahme einer Umwandlung aus der Laktam- in die Laktimform nicht, da die Löslichkeitsdifferenzen unter Umständen hierfür zu groß gefunden werden.

Die Überfüllungsmöglichkeit dieser Lösungen durch Zufügen von Natriumchlorid wird erklärt durch die starke Herabsetzung der echten Löslichkeit des Natriumsurats, wodurch es zu einer entsprechend starken Übersättigung kommt.

Der von Bechhold und Ziegler gefundene Löslichkeitswert von 0,025 g Urat pro Liter Serum ist sehr auffallend. Theoretisch kann der Löslichkeitswert des Natriumurats bei 37° unter keinen Umständen unter 0,09 g heruntergehen, da auch bei vollständig aufgehobener Dissoziation wenigstens der undissoziierte Anteil des Salzes in Lösung bleiben muß. Bei dem Natriumionengehalt des Serums müßte sich etwa 0,14 g Urat lösen, was in einer entsprechenden wäßrigen Lösung auch tatsächlich der Fall ist.

Bechhold und Ziegler versuchten nun durch allerlei Zusätze die Überfüllungs- und die Füllungsgrenze nach oben oder unten zu beeinflussen. Viele Ergebnisse nach dieser Richtung verstehen sich jetzt von selbst, so z. B., daß bei Zufügen von Wasser der Ausfall durch

Verringerung des Übersättigungsgrades abnehmen muß, daß ferner bei Zufügen von NaCl-Lösung die Wirkung davon abhängen wird, ob die Verdünnung des Serums und damit die Verminderung der Übersättigung mehr in Frage kommt, oder aber die löslichkeitserniedrigende Wirkung des gleichionigen Kochsalzes. Die Autoren selbst machen sich davon jedoch ganz falsche Vorstellung, wie aus folgender Äußerung hervorgeht: Man hätte a priori erwarten dürfen, daß Verdünnung mit Wasser bzw. physiologischer Kochsalzlösung selbst bei gefülltem (nicht nur bei überfülltem) Harnsäureserum eine Ausfällung von Harnsäure bewirkten, da Harnsäure im Wasser bzw. physiologischer Kochsalzlösung rund 8 bzw. 14 mal weniger löslich ist als im Serum. Die Versuche ergaben jedoch das Gegenteil: Die Verdünnung hinderte sogar bei überfülltem Harnsäureserum die Ausscheidung. Es spricht dies dafür, daß bei der erhöhten Löslichkeit der Harnsäure im Serum weniger die Nucleinsäure als die Adsorption durch die Serumkolloide in Betracht kommt ..."

In Wirklichkeit kommt einzig und allein der Übersättigungsgrad in Frage und verhalten sich diese Dinge genau so in entsprechenden wäßrigen Lösungen (ohne Kolloide).

Interessant sind die Feststellungen über den Einfluß der H- und OH-Ionen. Beim Zusatz von NaOH, ganz besonders aber von HCl zeigte sich eine Verminderung bis gänzliche Aufhebung des Ausfalles, was also nach unseren jetzigen Anschauungen gleichbedeutend ist mit einer Erhöhung der Übersättigungsgrenze.

Diese Erfahrung von Bechhold und Ziegler steht in bestem Einklang mit meinen oben geschilderten Untersuchungsergebnissen und mit der von Schade gegebenen Mitteilung bezüglich der Änderung der Übersättigungsmöglichkeit bei wechselnder Reaktion. Die hier wiedergegebene Schadesche Kurve gibt auch wohl am besten eine Vorstellung von der Erscheinung.

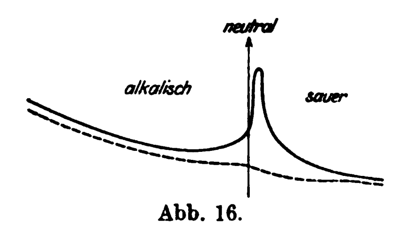


Abb. 16.

Die größte „Löslichhaltung" liegt etwas auf der sauren Seite. Von hier aus fällt die Kurve nach beiden Seiten steil ab und geht mit der echten Löslichkeit zusammen. Diese Erscheinung läßt sich unter Berücksichtigung meiner Untersuchungen über den gegenseitigen Einfluß von freier Harnsäure und Urat auf den Ausfall leicht erklären: Auf der alkalischen Seite geht mit der Erhöhung der OH-Ionenkonzentration und der Bildung von sekundärem Urat die echte Löslichkeit und damit auch die Übersättigungsgrenze langsam in die Höhe. Gegen das neutrale Gebiet hin haben wir schon etwas freie Harnsäure, die das Urat vor Ausfall schützt (am Neutralpunkt zirka 93 Proz. Urat 7 Proz. Harnsäure). Es hebt sich die Kurve von der Löslichkeitskurve ab. Wird die Reaktion jedoch sauer, so muß eine entsprechende Menge Harnsäure frei werden, die in übersättigtem Zustand in der Lösung bleibt, solange die Acidität nicht zu hoch ist. Da sich nun einesteils

Harnsäure und Urat gegenseitig vor Ausfall schützen und andererseits der Teil des Urats, der sich in freie Harnsäure umgewandelt hat — der größte Teil — in der Lösung wieder durch neues Urat ersetzt werden kann, so steigt die Übersättigungsgrenze erheblich, bis die Acidität so groß wird, daß nun freie Harnsäure ausfällt. Dann kommt es zum Ausgleich, und die Kurve verläuft daher wieder mit der Löslichkeitskurve.

Man sieht, was hier gleich vorweggenommen werden möge, daß der Harn von geringer Acidität, etwa die günstigsten Verhältnisse für die Löslichkeit der „Harnsäure" bietet, während das Blut in dieser Beziehung ungünstiger dasteht.

Über die Einwirkung anorganischer Salze und die Beobachtung von Bechhold und Ziegler, daß K- und Li-Ionen ausfallhemmend, Na- und NH_4-Ionen aber ausfallfördernd wirken, kann ich hier hinweggehen, da sich diese Wirkung, wie spätere Ausführungen beweisen werden, aus der Betrachtung des chemischen Gleichgewichts von selbst ergibt.

Aus den Ausführungen geht hervor, daß die Schlußfolgerungen von Bechhold und Ziegler unrichtig sind, vor allem die, daß im Serum die Harnsäure als freie Säure gelöst sein müßte, da sich pro Liter 500 mg lösen, während als Monatriumurat nur 25 mg Urat (= 22 mg Harnsäure) gelöst sein könnten. Es handelt sich vielmehr tatsächlich um Urat, und es kommt lediglich darauf an, ob die Bedingungen zur Bildung übersättigter Lösungen gegeben sind.

Auch die Gründe, mit denen Bechhold und Ziegler die Annahme einer Übersättigung abweisen, sind nicht stichhaltig. Sie sagen: „... eine Übersättigung im üblichen Sinne kann nicht stattfinden, da ja Lösung und Ausscheidung bei konstanter Temperatur erfolgen", und an einer andern Stelle: „Wären die beschriebenen Erscheinungen Übersättigungserscheinungen im üblichen Sinne, so müßte sich, wenn auch langsam, alles überschüssige Natriumurat nach und nach ausscheiden, zumal ja stets einige Krystalle davon als Bodenkörper zugegen sind."

Tatsächlich handelt es sich aber um Übersättigung und die Eigentümlichkeit der langsamen Gleichgewichtseinstellung bei der „Harnsäure", ferner das Vorhandensein eines metastabilen Konzentrationsgebietes bei der Übersättigung überhaupt geben den Schlüssel zum Verständnis.

B. Die „Harnsäure" im Harn.

1) **Das chemische Gleichgewicht im Harn in seiner Beziehung zur „Harnsäurelöslichkeit".** Die im Blut als Mononatriumurat gelöste Harnsäure wird nun in den Harn abgeschieden. Man kann wohl mit Huppert[60]) annehmen, daß das Natriumurat als solches in den Harn übertritt. Hierbei kommt es zu einer starken Anreicherung in der Lösung, denn der Harn hat gewöhnlich einen Harnsäuregehalt von 0,3 bis 0,5 g pro Liter. Gleichzeitig tritt das Natriumurat mit den übrigen ausgeschiedenen Ionen in Beziehung, und es fragt sich, in welcher Weise sich das Gleichgewicht einstellen wird, unter welchen Umständen Bodenkörper auftreten und wie dieser beschaffen sein wird.

Von seiten der Ionen können wir zweierlei Einwirkungen auf das Urat unterscheiden. Es gibt

1. Ionen, die die echte Löslichkeit einfach herabsetzen,

2. Ionen, die zu einer Umwandlung des Urats in eine andere Form führen, womit natürlich auch eine Löslichkeitsänderung nach oben oder nach unten verknüpft ist. Mit der Änderung der echten Löslichkeit und der Form geht dann auch eine Änderung der Übersättigungsgrenze Hand in Hand. Und von dieser wieder wird der Ausfall abhängen.

Herabsetzend auf die echte Löslichkeit des Natriumurats müssen die Na-Ionen des Harns wirken. Wenn man annimmt, daß der Na-Ionengehalt für gewöhnlich in den Grenzen einer 0,5 bis 2proz. NaCl-Lösung schwankt und im Durchschnitt einer 1proz. entspricht, so ergibt sich für die Löslichkeit des Urats im Harn der Wert von 0,17 bis 0,10 g pro Liter, im Durchschnitt 0,13, wie wir früher sahen. Bei einem mittleren Gehalt an Urat von 0,4 bis 0,65 g ist der Harn dann an Urat 3 bis 5fach übersättigt.

Von der Wirkung der übrigen Basen kann man folgendes sagen. Die freien U-Ionen des Natriumurats werden mit den freien K-, NH_4-, Na- und Mg-Ionen Produkte bilden, denen nach dem Massenwirkungsgesetz eine bestimmte Menge undissoziierter Molekel entsprechen muß. Durch Bildung dieser gehen U-Ionen verloren, so daß die Löslichkeit für Natriumurat in der Lösung steigen muß. Da nun alle neugebildeten Salze in dieser Verdünnung sehr weitgehend dissoziiert sind, kann der undissoziierte Anteil relativ nur sehr klein sein. Er ist aber auch absolut sehr klein, da die Konzentration der U-Ionen infolge der Herabdrückung der Dissoziation des Urats durch die Na-Ionen eine sehr niedrige ist, und daher auch die aus den freien Ionen gebildeten Produkte eine geringe Größe haben. Es läßt sich also schon übersehen, daß die Löslichkeitserhöhung eine minimale werden wird.

Da wir die Konzentration der freien U-Ionen und der in Betracht kommenden freien Kationen kennen, läßt sich der Umfang aber auch berechnen.

Für den Fall 0,4 g Urat pro Liter, 1 Proz. NaCl, 0,25 Proz. KCl (entsprechend dem durchschnittlichen K-Gehalt des Harns) ergibt sich folgendes:

Die Konzentration der freien U-Ionen ergibt sich aus der Überlegung, daß das Produkt aus den gesamten Na-Ionen mit den freien U-Ionen gleich sein muß dem Ionenprodukt des Natriumurats in Wasser bei der Konzentration 0,4 g pro Liter.

0,4 g = 0,00192 Mol sind zu 97 Proz. dissoziiert. Das Ionenprodukt ist also $(0{,}00192 \times 0{,}97.)^2$. Da die Konzentration der freien Ionen des anwesenden Natriumchlorids*) (= a) hier 0,141 Mol beträgt, so ist die Menge der freien U-Inonen in der Lösung

$x = \frac{(0{,}00192 \times 0{,}97)^2}{0{,}141} = 2{,}46 \times 10^{-5}$ Mol. U-Ionen. KCl sind 2,5 g pro

*) Die Natriumionen des Natriumurats können wegen ihrer geringen Menge (infolge der starken Zurückdrängung der Dissoziation) unberücksichtigt bleiben.

Liter $= 0{,}0338$ Mol in der Lösung. Davon sind 90 Proz. dissoziier, woraus sich die K-Ionen in der Lösung mit 0,0304 Mol be-rechnen.

Das Produkt $U \times K$ ist demnach $7{,}48 \times 10^{-7}$. Angenommen es wäre KU allein in der Lösung, so wäre bei diesem Produkt die Kon-zentration der K- resp. U-Ionen $= \sqrt{7{,}48 \times 10^{-7}} = 8{,}65 \times 10^{-4}$, und es entspräche diese Konzentration dem dissoziierten Anteil des Salzes. Der undissoziierte dazu beträgt etwa 2 Proz. $= \mathbf{1{,}73 \times 10^{-5}}$ **Mol.** Da zu demselben Ionenprodukt immer auch derselbe undissoziierte Anteil eines Salzes gehören muß, beträgt auch in unserm Fall die Menge der neugebildeten undissoziierten Molekel $1{,}73 \times 10^{-5}$ Mol $= 0{,}00356$ g KU (undissoziiert). Ebenso viel NaU-Molekel können sich nun ionisieren. Um so viel günstiger würden sich also die Löslichkeitsverhältnisse ge-stalten. Man sieht, daß dieser Betrag äußerst gering ist, es handelt sich nur um 0,9 Proz.!

Und hier haben wir noch diejenige Base gewählt, die nach dem Natrium am reichlichsten vertreten ist. Entsprechend geringer gestaltet sich die Erhöhung beim NH_4, Ca, Mg, so daß wir im ganzen, alle Basen zusammen genommen, auch bei größerer Uratkonzentration höchstens mit 1,5 Proz. rechnen dürfen, was vernachlässigt werden kann.

Im Gegensatz hierzu sind von allergrößtem Einfluß auf die Form und die Löslichkeit die H-Ionen, die nach früheren Erörterungen im normalen bis sehr sauren Harn in einer Konzentration von 3×10^{-6} bis 3×10^{-5} anwesend sind. Sie stammen größtenteils aus der Säure H_2PO_4 und verwandeln den größten Teil des Urats in freie Harn-säure. So wandeln sich im normal sauren Harn ($\overset{+}{H} = 3 \times 10^{-6}$) etwa 75 Proz., in sehr saurem ($\overset{+}{H} = 3 \times 10^{-5}$) etwa 96 Proz. des Urats in freie Harnsäure um. Bei Gegenwart von Urat hat nun, wie meine Versuche gezeigt haben, die Harnsäure die Fähigkeit, sich mehr oder weniger lang in Lösung zu halten. Bei normaler Acidität fällt sie von selbst überhaupt nicht aus, bei höherer langsam in zeitlicher Ab-hängigkeit von dem Aciditätsgrad und von der „Harnsäure"konzen-tration. Darin liegt also das Geheimnis der großen „Harnsäure"-löslichkeit im Harn und nicht in der Schutzwirkung von Kolloiden. Denn die Lösungsmöglichkeit ist schon in rein wäßrigen Lösungen derart bedeutend, daß sie zur Erklärung völlig genügt. Schon aus diesem Grunde kann die Rolle der Kolloide nur eine geringe sein.

Bei höherer Acidität ist also hier ein Fall gegeben, in dem spontan Bodenkörper auftritt. Wir müssen nun die Frage der Sediment-bildung näher erörtern. Dabei müssen wir streng scheiden zwischen den bei 37° und bei Zimmertemperatur eintretenden Vorgängen.

2) Bedingungen für den Ausfall von Natriumurat und und freier Harnsäure im Körper bei 37°. Im Körper bei 37° wird ein spontaner Ausfall von Urat nur in ganz exzeptionellen Fällen auftreten können. Denn einmal bleiben bei 37° innerhalb der gewöhn-lichen Grenzen des Kochsalzgehalts von 1,0 bis 1,7 g, wenigstens 1,3 g

Jrat in Lösung, und zweitens ist bei der gewöhnlichen Acidität des Iarns $^3/_4$ in freie Harnsäure umgewandelt. Es wird ein Ausfall von Jrat bei dieser Temperatur nur bei sehr hohem „Harnsäure"gehalt des Iarns und bei neutraler oder alkalischer Reaktion erfolgen können. Am Ieutralpunkt $\overset{+}{H} = 1 \times 10^{-7}$ ist von der Gesamt-„Harnsäure" des Harns 3 Proz. bei der etwas alkalischen Reaktion des Bluts ($\overset{+}{H} = 3 \times 10^{-8}$) 8 Proz. als Urat anwesend. Außerdem ist zu bedenken, daß nach den 'ersuchen von Bechhold und Ziegler[4]) und Schade[78]) im Bereich ieser H-Ionenkonzentrationen etwa die geringste Übersättigungsmöglicheit besteht (im Serum blieben nur 0,64 g Urat gelöst).

Die Na-Ionenkonzentration hat einen geringeren Einfluß, als man ach dem Verhalten bei der echten Löslichkeit erwarten sollte. Immerhin egünstigt ein höherer Gehalt den Ausfall.

Ein hochgestellter Harn („Harnsäure"- und Na-Ionenreich) mit ›icht alkalischer Reaktion wird also am ersten spontan Urat bei 37^0 usfallen lassen.

Die Erfahrung stimmt mit diesen auf experimenteller Grundlage ufgebauten Überlegungen überein. In den Harnwegen wird Urat ußerst selten angetroffen. Um so öfter dagegen die freie Harnsäure. 'ür den Ausfall dieser ist in praktischen Grenzen die Konzentration on untergeordneter Bedeutung. Vor allem ist der Grad der Acidität usschlaggebend. Bei einer geringen Acidität $\overset{+}{H} = 3 \times 10^{-6}$ wird es uch bei höherem „Harnsäure"gehalt spontan nicht zu einer Harnsäurebscheidung kommen, Der Ausfall setzt eine höhere Acidität voraus.

Zu einem gleichzeitigen Ausfall von freier Harnsäure und Natriumırat kann es bei 37^0 unter keinen Umständen kommen.

3) Bedingungen für den Ausfall von Natriumurat und reier Harnsäure außerhalb des Körpers bei 18^0. Anders liegen lie Verhältnisse bei der Abkühlung des Harns auf 18^0. Bei dieser 'emperatur werden die Lösungsbedingungen sowohl für die freie Harnäure als auch für das Urat sehr verschlechtert. Bei 18^0 sinkt die ıbsolute Übersättigungsgrenze des Natriumurats von 1,3 auf 0,45 g. Bei iner Acidität von 3×10^{-6} wird nun allerdings dieser Wert für das Jrat kaum überschritten werden, da nur $^1/_4$ der Gesamtharnsäure als Jrat anwesend sein kann. Dagegen fällt bei dieser H-Ionenkonzenration, wie meine Versuche gezeigt haben, sobald der Uratgehalt höher steigt als 0,45 g pro Liter, freie Harnsäure aus. In sehr saurem Harn braucht jedoch der Gehalt an „Harnsäure" nur minimal zu sein, um ein Sediment von Harnsäure hervorzubringen.

Bei neutraler Reaktion wird andererseits Urat als Bodenkörper auftreten, wenn der Grenzwert von 0,45 g überschritten wird. Dazwischen gibt es nun alle Übergänge von reinem Urat- bis zum reinen Harnsäuresediment, Gemische in jedem Verhältnis. Und zwar wird im Sediment das Verhältnis Harnsäure/Urat nicht nur von der Acidität abhängen, sondern auch in gewissen Grenzen vom Natriumionengehalt und vor allem von der Konzentration der Gesamtharnsäure. Ist diese

groß, so fällt leichter noch Urat neben der Harnsäure aus, da der Grenzwert für das Urat dann eher überschritten wird, obwohl nur ein Teil der Gesamtharnsäure in Salzform anwesend ist.

Auch darf nicht vergessen werden, daß mit dem Ausfall von freier Harnsäure die Acidität sinkt, somit nun der Ausfall des Urats begünstigt wird.

So kommen die Gemische von Harnsäure und Urat zustande, wie sie gewöhnlich im Harnsediment zur Beobachtung gelangen und wie sie gelegentlich der Quadriuratfrage eingehend erörtert wurden. Dabei haben die Sedimente amorphe Gestalt, wenigstens kann man ausgeprägte Krystalle mikroskopisch meist nicht konstatieren. Das spricht aber durchaus nicht dagegen, daß wenigstens eine unvollkommene krystallinische Struktur bestehen kann. Konglomerate von winzigen unregelmäßig gestalteten Krystallen machen eben auch den Eindruck der rein amorphen Form, ebenso wie solche Einzelkrystalle als Körnchen erscheinen. Das Aussehen im polarisierten Licht (schwarzes Kreuz oder Interferenzfarben) entscheidet dann über die eigentliche Struktur.

Daß der Ausfall in scheinbar amorpher Gestalt erfolgt, mag wohl durch die Kolloide bewirkt sein, von denen ein solcher Einfluß ja ganz bekannt ist.

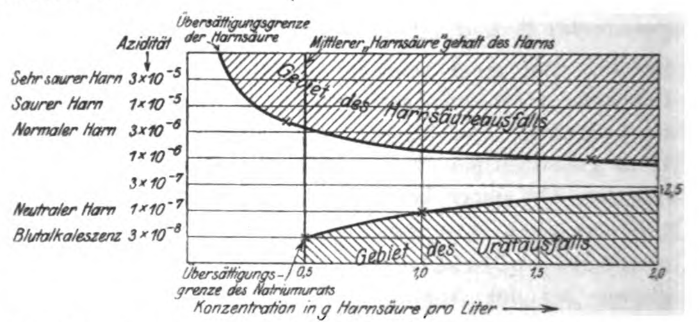


Abb. 17. Darstellung des Spontanausfalls von freier Harnsäure und von Natriumurat (bei Gegenwart von 1 Proz. Kochralz) bei 37°.

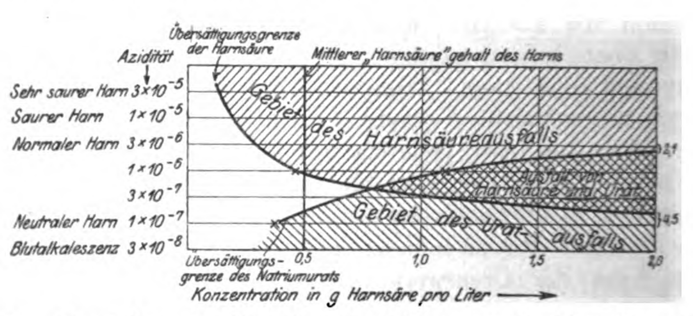


Abb. 17 a. Darstellung des Spontanausfalls von freier Harnsäure und von Natriumurat (bei Gegenwart von 1 Proz. Kochsalz) bei 18°.

Anm.: Bei der Unschärfe und schwierigen Feststellbarkeit der Übersättigungsgrenzen können die Kurven nicht in allen Punkten Anspruch auf absolute Genauigkeit machen.

Zur besseren Veranschaulichung der Bedingungen, unter denen der Ausfall von freier Harnsäure resp. von Natriumurat bei 37° und bei 8° erfolgt, seien folgende zwei Kurvenzeichnungen beigefügt. Die Zeichnungen sind für den Fall eines mittleren NaCl-Gehalts (= 1 Proz.) entworfen unter Zugrundelegung der oben gefundenen Übersättigungsgrenzwerte und unter Berücksichtigung der Kurve von Henderson über das Teilungsverhältnis zwischen freier Säure und Salz bei verschiedenen Aciditätsgraden. Auf die Abszisse sind die „Harnsäure“-Konzentrationen in Gramm pro Liter, auf die Ordinate die Aciditätsgrade aufgetragen. Die eine Kurvenlinie gibt in jeder Figur die Grenzwerte für die Harnsäure, die andere für das Urat (auf Harnsäure berechnet) an. Jenseits dieser Linien liegt dann das Ausfallsgebiet (schraffiert) der betreffenden Substanz. Wo sich beide Gebiete überdecken, kann sowohl Säure wie Salz zum Ausfall kommen.

Obige Erörterungen sind an Hand der Kurven leicht zu verfolgen. Interessant ist der Vergleich beider Zeichnungen. Je tiefer die Temperatur sinkt, desto mehr überdecken sich beide Gebiete, desto früher überschneiden sich beide Kurven und desto weiter nach links rückt der Schnittpunkt. Um so leichter wird sich also auch ein gemischtes Sediment bilden können.

Nun wäre aber noch zu erwägen, ob außer freier Harnsäure und Natriumurat nicht ein anderes harnsaures Salz zum Sedimentbildner werden kann. Wir sahen ja, daß die andern Basen in Beziehung zur Harnsäure treten und unter der Voraussetzung, daß eines der so gebildeten Salze unlöslicher ist als das Natriumurat, könnte dieses neugebildete Salz ausfallen. Wie gezeigt wurde, geschieht nun die Bildung dieser neuen Salze nur in sehr geringem Maße wegen der geringen Konzentration der U-Ionen in der Lösung. Zudem ist auch die Konzentration der Kationen abgesehen vom Natrium im Harn eine derartige, daß im allgemeinen die Basen der unlöslichsten Urate am wenigsten vertreten sind. Entsprechend der Reihenfolge der Löslichkeit resp. der Übersättigungsmöglichkeit ist der Gehalt an K-Ionen am größten, = 0,25 Proz. KCl, dann folgen Ammonium (= 0,1 Proz. Ammoniumchlorid), Ca und Mg (= 0,025 bis 0,05 Ca- resp. Mg-Chlorid). Rivalisieren mit dem Natriumurat kann noch am ehesten das Ammoniumurat, besonders in Fällen, wo NH_4-Ionen in größerer Konzentration anwesend sind, was bei der variablen Zusammensetzung des Harns öfters der Fall ist.

4) Bedingungen für den Ausfall von Ammoniumurat bei 37°. Die Bedingungen für den Ausfall von Ammoniumurat lassen sich rechnerisch verfolgen in folgender Weise: Ammoniumurat kann nur dann ausfallen, wenn das Produkt aus U- und NH_4-Ionen in der Lösung größer wird als das Produkt, das an der Übersättigungsgrenze des Ammoniumurats vorhanden ist. Entsprechend dem Ausdruck „Löslichkeitsprodukt“ kann man dieses (natürlich größere) Produkt „Grenzprodukt“ nennen. Die U-Ionen stammen nun aus dem dissoziierten Anteil des

Natriumurats, die NH_4-Ionen aus dem dissoziierten Anteil anwesender Ammoniumsalze.

Die U-Ionenkonzentration richtet sich nach der absoluten Menge des Natriumurats und nach der Konzentration der Na-Ionen in der Lösung. Bei gleicher Uratmenge steigt die U-Ionenkonzentration mit fallendem Na-Ionengehalt. Bei gleichem Natriumgehalt ist die U-Ionenkonzentration am größten an der Übersättigungsgrenze.

Nehmen wir den gewöhnlichen Fall einer 1proz. NaCl-Lösung, so liegt die Übersättigungsgrenze des Natriumurats bei 1,3 g pro Liter. Der dissoziierte Anteil und damit die U-Ionenkonzentration unter diesen Umständen läßt sich in ähnlicher Weise, wie oben gezeigt, leicht berechnen.

Für die Lösungen von 1,3 g Natriumurat in Wasser gilt die Gleichung:

$$\underbrace{0{,}00577\,(1-0{,}95)}_{\text{undissoziierter Anteil}} \times K = \overbrace{\underbrace{(0{,}00577 \times 0{,}95)^2}_{\text{dissoziierter Anteil}}}^{\text{Konzentrationsprodukt}}$$

$$NaU \times K = \overset{+}{Na} \times \overset{-}{U}.$$

Das Konzentrationsprodukt muß immer den gleichen Wert behalten. Treten noch a Na-Ionen hinzu und wird die unbekannte Menge der Na- resp. der U-Ionen des Urats mit x bezeichnet, so nimmt die rechte Seite der Gleichung die Form an:

$$(a+x)\cdot x.$$

Dieses Produkt muß dann den Wert des Konzentrationsprodukts haben, also

$$x^2 + ax = (0{,}00577 \times 0{,}95)^2.$$

Daraus läßt sich x berechnen, da die Konzentration der freien Ionen einer 1 proz. NaCl-Lösung $a = 0{,}141$ bekannt ist.

Es ergibt sich so

$$\mathbf{x = 0{,}00021\ Mol.\ U\text{-}Ionen.}$$

Nehmen wir nun an, die Lösung enthielte außerdem 0,1 Proz. NH_4Cl so gibt das **0,0174 Molekel NH_4-Ionen.**

Das Produkt $U \cdot NH_4$ ergibt dann $3{,}654 \times 10^{-6}$.

Das Grenzprodukt des Ammoniumurats beträgt dagegen $1{,}303 \times 10^{-5}$, ist also größer.

Demnach kann kein Ammoniumurat ausfallen.

Haben wir dagegen beispielsweise einen Gehalt von 0,5 Proz. NaCl und 0,2 Proz. NH_4Cl und berechnen in derselben Weise das Produkt $U \times NH_4$ an der Übersättigungsgrenze des Natriumurats (1,7 g pro Liter), so ergeben sich 0,00079 Mol. U-Ionen und 0,0335 Mol. NH_4-Ionen. Das Produkt nimmt dann den Wert $2{,}647 \times 10^{-5}$ an, ist also größer als das Grenzprodukt des NH_4U ($= 1{,}303 \times 10^{-5}$).

In diesem Falle muß also Ammoniumurat ausfallen.

In der Praxis wird dieser Fall wegen des erforderlichen hohen [arnsäuregehalts kaum vorkommen. Ein anderer aber um so häufiger. Venn nämlich durch ammoniakalische Gärung reichlich Ammonium-onen im Harn entstanden sind, wird ein weit geringerer Harnsäure-ehalt genügen, um vor allem bei Zimmertemperatur Ammoniumurat-ediment zu bilden. Dann hat der Harn ja auch die für den Urat-usfall geeignete etwas alkalische Reaktion.

Aus allen diesen Erwägungen und Berechnungen sieht man, eine ie wichtige Rolle die Übersättigungsgrenzwerte der Substanzen spielen. Ticht die Werte für die echte Löslichkeit, sondern die Grenzwerte sind ür den Spontanausfall maßgebend. Die echte Löslichkeit kommt nur isofern in Betracht, als sie das metastabile Konzentrationsgebiet nach nten hin begrenzt. Letzteres ist aber von Bedeutung für die Fälle, ı denen ein entsprechender Bodenkörper bereits vorhanden ist, der ewirkt, daß auch innerhalb des metastabilen Gebiets ein allerdings angsamer Ausfall erfolgt.

Damit kämen wir zu einer neuen Frage, nämlich der, in welcher Veise sich bei Anwesenheit eines Bodenkörpers und dessen verschie-lener Beschaffenheit der Ausfall gestaltet.

Fünftes Kapitel.

Der Ausfall bei Vorhandensein von Bodenkörper. Die Steinbildung.

A. Einfluß von Sediment auf den Ausfall.

Ein rein amorpher Bodenkörper würde natürlich keine Wirkung ausüben. In der Praxis haben wir es aber, wie oben bemerkt, nie mit rein amorphem Bodenkörper zu tun, vielmehr wird, wenn nicht schon von vornherein, so doch sehr bald durch die allmähliche Umwandlung mindestens ein Teil in krystallinischer Gestalt zugegen sein. Entsprechend der Gesamtoberfläche aller dieser Krystalle wird das Tempo des weiteren Ausfalles aus der Lösung ein schnelleres oder langsameres sein. Und vor allem wird der zeitliche und damit der quantitative Verlauf sehr vom Übersättigungsgrade — wie oben gezeigt, vom Quadrat desselben — abhängen. Dabei vergrößern sich die vorhandenen Krystalle und von ihnen aus wird der Anstoß zur Bildung neuer Krystalle gegeben.

Bei der einfachen Sedimentbildung tritt die Bodenkörperwirkung ein, sobald sich der erste Krystall spontan gebildet hat. Das spontan ausgefallene Sediment wird sich dadurch vermehren, auch wenn der Gehalt der Lösung bereits unter den Grenzwert gesunken ist und der metastabile Zustand eingetreten ist.

Ob nun der Bodenkörper in Gestalt von Einzelkrystallen zugegen ist oder in Form von Konglomeraten, die, wenn sie groß und fest genug sind, einen Stein bezw. Steinkern darstellen, ist nur insofern von Unterschied, als durch das Zusammenbacken die Gesamtoberfläche gewaltig verringert ist, so daß die Bodenkörperwirkung in diesem Falle eine viel

schwächere sein muß. Im übrigen geht aber der Prozeß in der gleichen Weise vor sich: vorhandene Krystalle wachsen und neue werden gebildet, wobei die alten Krystallisationszentren darstellen.

B. Bedingungen der Anlagerungen an Steinkerne.

Es war nun für die Steinbildung wichtig, zu wissen, wie eine derartige Anlagerung bei der Harnsäure und ihren Salzen stattfindet.

Daß eine solche tatsächlich möglich ist, wurde schon früher durch die Versuche von Pfeiffer mit großer Wahrscheinlichkeit gelehrt.

Pfeiffer[63]) machte die Beobachtung, daß jeder saure Harn bei der Filtration durch ein mit gewogener reiner Harnsäure beschicktes Filter einen Teil seiner Harnsäure verlor, wobei das Filtergewicht zunahm. Bei einem leeren Filter war das nie der Fall. Er zog daraus den Schluß, daß die Filterharnsäure solche aus dem Urin „anziehen" müßte.

Daraufhin legte er sich die Frage vor, ob bei der Steinbildung vielleicht ein ähnlicher Prozeß in den Harnwegen vor sich geht und brachte deshalb Harnsäureklümpchen in zweimal täglich erneuerten nicht filtrierten Harn, der nicht sedimentierte. Es zeigte sich, daß die Klümpchen wuchsen. Sie bestanden lediglich aus Harnsäure und harnsauren Salzen. Daraus schloß er, daß ein Kern für die Steinbildung im Körper das Wesentliche wäre. Ein Schleimklümpchen mit 1 oder 2 Harnsäurekrystallen genüge zur weiteren Anlagerung; der Harn müsse nur genügend Harnsäure enthalten, was ja besonders bei an Konkrementen Leidenden der Fall sei. Bei normalem Harn träte nur deshalb keine Steinbildung auf, weil es am nötigen Kern fehle.

In dem so hergestellten künstlichen Steinen fand er auch das Ebstein'sche organische Gerüst wieder.

Diese Untersuchungen habe ich nun fortgesetzt, jedoch in reinen Lösungen, um das Gesetzmäßige des Vorganges auf Grund der neugewonnenen Kenntnisse vom Wesen der Harnsäurelösungen zu ermitteln. Auch wollte ich feststellen, ob die Kolloide beim Steinbildungsprozeß eine primäre oder eine sekundäre Rolle spielten, — primär in dem Sinne, daß sie in irgend einer Art gefällt werden, dabei die Krystalloide mitreißen und quasi zusammenbacken. Dieses war allerdings nach meinen bisherigen Untersuchungen von vorn herein im höchsten Grade unwahrscheinlich.

Ähnlich wie Pfeiffer brachte ich aus reinen Materialien hergestellte Steinkerne in übersättigte Lösungen der gleichen oder einer anderen Substanz. Als Kernsubstanz wurden die verschiedenen Urate, reine Harnsäure und Phosphate benutzt. Die Kerne wurden so hergestellt, daß eine gewisse Menge der Substanz mit etwas starker Albuminlösung zu einem dicken Brei verrührt, kuglig geformt und durch vorsichtiges Erhitzen das Eiweiß zur Koagulation gebracht wurde. Der so enthaltene Kern wurde mit Alkohol und Äther behandelt, getrocknet und gewogen. In einigen Fällen wurde der Albuminlösung etwas Eosin zugesetzt, um später durch die Anfärbung den Kern vom Ansatz besser unterscheiden zu können.

Als Lösungen wählte ich reine Uratlösungen oder aber Urat-Kochsalz-Phosphatlösungen von höherer Acidität (entsprechend dem sauren Harn), denen teilweise noch ein Kolloid zugesetzt wurde. Alle Versuche wurden bei Körpertemperatur angestellt.

Die Lösung wurde täglich einmal gewechselt, die Kerne täglich oder in größeren Zeitabständen getrocknet und gewogen.

Es ergab sich nun folgendes Gesetzmäßige: Die einzige Bedingung für ein Ankrystallisieren an einen Kern ist die Übersättigung der Lösung. Aus einer nichtübersättigten Lösung erfolgt auch keine Anlagerung. Die in Übersättigung befindliche Substanz lagert sich an ohne Rücksicht auf die Art des Steinkerns. Jedoch geht das Wachstum des Kerns unter sonst gleichen Bedingungen erheblich schneller von statten bei gleichartigem Kern. Die Schnelligkeit des Wachstums hängt außerdem von dem Übersättigungsgrade ab.

Den Lösungen zugefügte Kolloide werden mitgerissen Sie haben auf das Steinwachsen nur insofern Einfluß, als sie den Ausfall ein wenig verzögern, im übrigen spielen sie eine rein passive Rolle.

Die merkwürdige Tatsache, daß auch fremde Kerne zu einer Anlagerung führen, findet vielleicht darin ihre Erklärung, daß es zunächst infolge von Adsorption zu einer Verdichtung und zu einer lokalen, so großen Konzentrationserhöhung kommt, daß ein Spontanausfall einiger Krystallle an den fremden Kern eintritt, wodurch nun die Bedingungen für weiteres Wachstum gegeben sind. Für die Auffassung spricht einmal die Erscheinung, daß es in diesen Fällen oft eine längere Zeit (1 bis 2 Tage) dauert, bis überhaupt das Wachstum beginnt. Es muß eben erst zur Bildung von Keimen kommen, was bei dem trägen Ausfall der „Harnsäure“ Zeit braucht. Ferner spricht dafür das gewöhnlich viel langsamere Wachstum auch später. Die wirksame Oberfläche ist noch lange Zeit viel geringer, als wenn der ganze Kern aus dem zu erwartenden Bodenkörper besteht.

Von meinen Veruchen gebe ich hier eine entsprechende Auswahl wieder.

I. Ansatz von Urat an verschiedene Kerne.

	Natriumurat-Kerne in 5fach übersättigter wässriger Uratlösung		Phosphatkern in übersättigter Natriumuratlösung	Ammoniumuratkern in übersättigter Natriumuratlösung	Verschiedene Kerne in einer kochend gesättigten Ammoniumuratlösung			
					Harnsäurekern	Ammoniumuratkern	Phosphatkern	Natriumuratkern
sofort	0,1799	0,1896	0,2010	0,0780	0,1294	0,1004	0,2374	0,0738
n. 1 Tag	0,2242	0,2416			0,1294	0,1070		
n. 2 Tg.	0,3264	0,3126	0,2682		0,1332	0,1254		0,0809
n. 3 Tg.					0,1393	0,1388	0,2400	0,0824
n. 4 Tg.				0,1026	0,1442			

Ansatz: Natriumurat — Ansatz: Ammoniumurat

II. Ansatz von **Harnsäure** an einen Harnsäurekern, zugleich Versuch über den Einfluß von Albumin.

Kern in früher erwähnter saurer Urat-Phosphat-Kochsalzlösung (130 ccm $2\,nH_3PO_4 + 85$ ccm nNaOH, 1 % NaCl und etwa 0,8 g Urat pro Liter).

Lösung täglich erneuert.

	Harnsäurekern						Phosphatkern
	ohne Albumin	m.2,5Proz. Albumin	ohne Albumin	m.2,5Proz. Albumin	ohne Albumin	m.2,5Proz. Albumin	
sofort	0,0575	0,1759	0,3180	0,2566	0,2434	0,2640	0,1217
n.1Tag			0,3260	0,3032			
n.2Tg.	0,0914	0,2650			0,3052	0,2986	0,236[illegible]
n.3Tg.			0,3370	0,3090		0,3394	0,239[illegible]
n.4Tg.			0,3434	0,3184		0,3590	0,239[illegible]

III. Ansatz von **Harnsäure** an Ammoniumurat- und Harnsäurekerne, zugleich Versuch über den Einfluß von Kolloiden.

Lösung wie bei II, täglich erneuert.

	Kern aus krystallinischem Ammoniumurat			Kern aus amorphem Ammoninmurat		Kern aus Harnsäure		
	ohne Kolloid	mit Albumin	mit Gelatine	ohne Kolloid	mit Gelatine	ohne Kolloid	mit Albumin	mit Gelatine
sofort	0,1268	0,0660	0,0648	0,1702	0,0411	0,1290	0,1865	0,257[illegible]
n. 2Tg.	0,1588	0,0700	0,0998	0,2114	0,0496	0,1342	0,1894	0,25[illegible]
n. 4Tg.	0,1701	0,0688		0,2362		0,1619		0,29[illegible]
n. 8Tg.		0,0640	0,0668			0,1646	0,2852	0,370[illegible]
n.12Tg.		0,0942	(etwas abgebröckelt)				0,2948	0,3[illegible]
n.18Tg.		0,1096	0,0798					0,404[illegible]
n.20Tg.		0,1148	0,0806				0,3038	0,40[illegible]
n.24Tg.		0,1235	0,0908		0,0655		0,3212	0,434[illegible]
n.28Tg.		0,1321					0,3349	0,434[illegible]
n.32Tg.		0,1341	0,1790				0,3440	
n.36Tg.								
n.41Tg.		0,1480						

Ansatz besteht überall aus reiner Harnsäure.

Das Wissenswerte über die Versuche geht aus den Tabellen hervor.

Die erste enthält die Anlagerung von Natrium- oder Ammonium-Urat an verschiedene Kerne.

Die zweite die Anlagerung von reiner Harnsäure an Harnsäurekerne und einen Phosphatkern.

Die dritte die Anlagerung von Harnsäure an Kerne aus krystallinischem und amorphem Ammoniumurat resp. aus Harnsäure. Die Versuche sind über längere Zeit ausgedehnt.

Tabelle II und III enthält zugleich Studien über die Wirkung der Kolloide Albumin und Gelatine.

Abgesehen von den genannten Gesetzmäßigkeiten ist die geringe Wirkung der Kolloide sichtbar. Als Typen wurde ein reversibles (Gelatine) und ein irreversibles (Albumin) gewählt. Weder das eine noch das andere beeinflussen das Wachstum wesentlich.

Die gebildete Steinschale zeigte bei den Kolloidversuchen eine etwas größere Festigkeit. Im übrigen ließ sie in schönster Weise die Radiärstellung der Krystalle erkennen. Manchmal ragten größere Krystalle als glitzernde Stacheln über die Oberfläche hervor.

Für das Wachtum in den Harnwegen kann man daraus folgende Schlüsse ziehen: An einem vorhandenen Sternkern muß eine Anlagerung solcher Substanzen erfolgen, welche im Harn in Übersättigung vorhanden sind. Bei der »Harnsäure« kommt die freie Säure und das Natriumurat, gelegentlich bei stark ammoniakilischem Harn auch das Ammoniumurat in Frage. Über die Anlagerungsbedingungen der freien Säure und des Natriumurats gibt ein Blick auf beifolgende Kurvenzeichnung Auskunft. Auf die Abszisse sind die „Harnsäure"-Konzentrationen in Gramm pro Liter, auf die Ordinate die Aciditätsgrade aufgetragen. Die Kurvenlinien stellen die Löslichkeit der Harnsäure resp. des Natriumurats (auf Harnsäure berechnet) unter Berücksichtigung des Teilungsverhältnisses zwischen Säure und Salz bei dem betreffenden Aciditätsgrad dar. Jenseits der Linien liegen die Übersättigungs-, also auch Anlagerungsgebiete beider Substanzen. Wo sich beide Gebiete überdecken, kann eine Anlagerung sowohl von Harnsäure, wie von Natriumurat erfolgen. Der mittlere „Harnsäure"-Gehalt des Harns ist besonders hervorgehoben.

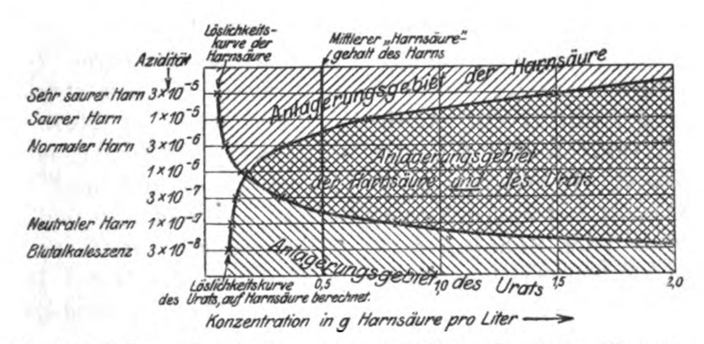


Abb. 18. **Darstellung der Anlagerungsgebiete der freien Harnsäure und des Natriumurats bei 37° (NaCl-Gehalt 1 Proz.).**

Das Studium der Zeichnung lehrt, daß sich aus saurem und sehr saurem Harn freie Harnsäure und nur diese anlagert, woraus auch der Kern bestehen mag, denn nur diese ist in übersättigtem Zustande vorhanden. Das Tempo der Anlagerung wird abhängen vom Aciditätsgrad, von der Harnsäurekonzentration und — zuerst wenigstens — von der Art des Steinkerns.

Liegt die H-Ionenkonzentration zwischen 3×10^{-6} und 3×10^{-7}, so gelangt man bei mittlerer „Harnsäure"-Konzentration in das An-

lagerungsgebiet beider Substanzen und es verschiebt sich das Verhältnis $\frac{\text{Harnsäure}}{\text{Urat}}$ in der Lösung immer mehr zugunsten des Urats. Im normalen Harn wird sich jedoch immer noch fast nur Harnsäure anlagern. Bei neutraler und alkalischer Reaktion fällt dann die freie Harnsäure ganz außer Betracht.

C. Das Wesen der Steinbildung.

Diese experimentell in reinen Lösungen gefundenen Tatsachen werden nun aufs beste bestätigt durch die analytischen Befunde, die Kleinschmidt[30]) auf Anregung von Aschoff an natürlichen Harnsteinen erhoben hat, wenn man die Erfahrung berücksichtigt, daß Steinkranke, bevor es zu einer Entzündung der Harnwege und zu einer Zersetzung des Harns gekommen ist, stark sauren Harn abscheiden. Er fand nämlich in der Schale der nicht auf entzündlicher Basis entstandenen „Harnsäure"steine fast ausschließlich freie Harnsäure. Der Umstand, daß der Kern regelmäßig aus Ammoniumurat bestand, läßt den Rückschluß zu, daß die Kerne entstehen durch eine akute Überschwemmung des Harns gleichzeitig mit Harnsäure und mit Ammoniumionen; es entsteht dann ein oberhalb der Übersättigungsgrenze liegendes Konzentrationsprodukt $U \times NH_4$ und da dann auch infolge der reichlich vorhandenen Ammoniumbase die Reaktion des Harns eine neutrale oder alkalische sein wird, so sind alle Bedingungen für den Ausfall von Ammoniumurat gegeben.

In der Streitfrage, ob die Steinbildung auf ein primäres Ausfallen der Kolloide oder der Kristalloide zurückzuführen ist, geben meine Versuche einen Ausschlag zugunsten der Krystalloidtheorie. Sie bilden eine vorzügliche Stütze für die Anschauung der nichtentzündlichen Steinbildung Aschoffs[54]). Aschoff unterscheidet mit Kleinschmidt zwischen primären oder Kernsteinen, deren Entstehung er auf eine vorübergehende Übersättigung des Harns an Steinbildnern — nach Kleinschmidt fast immer Ammoniumurat — zurückführt und zwischen sekundären oder Schalensteinen, die dadurch entstehen, daß sich abhängig von der Konzentration und Reaktion des Harns Harnsäure und ihre Salze, Oxalate oder Phosphate an einen vorhandenen Kernstein anlagern.

Die Entstehung der primären Steine sowie auch der Kerne der sekundären Steinbildungen geht offenbar in folgender Weise vor sich:

Der Anstoß zur Steinbildung wird gegeben durch eine plötzliche Ausschwemmung von Steinbildern durch die Nieren in einer solchen Konzentration resp. unter so ungünstigen Lösungsbedingungen, daß es zu einem schnellen Ausfall kommt. Die eigentliche Ursache der Ausfällung ist nach meinen Untersuchungen die im labilen Konzentrationsgebiet liegende Übersättigung an Steinbildnern. Die bekannteste derartige Ausfallserscheinung ist der Harnsäureinfarkt der Neugeborenen. Doch auch jede durch andere Ursachen bedingte plötz-

liche Harnsäureausschwemmung kann zur Entstehung eines primären Steines führen. Bleibt ein Teil der dabei entstandenen plastischen Massen im Nierenbecken liegen, so tritt eine Verhärtung derselben ein und es entstehen die primären lockeren ungeschichteten Steine, wie sie besonders häufig bei Kindern gefunden werden.

Daß die lockeren Bildungen tatsächlich diese Genese haben, geht aus der gleichen Bauart und der gleichartigen chemischen Zusammensetzung hervor, die sie, wie Kleinschmidt gezeigt hat, mit den Infarktbildungen gemeinsam haben. Insbesondere bestehen sowohl die Infarkte, als auch die primären sowie die Kerne der sekundären Steine fast durchweg aus Ammoniumurat. Es muß deshalb neben der reichlichen Ausschwemmung von Harnsäure auch eine solche von Ammoniak angenommen werden. Andernfalls müßte nach unseren früheren Ausführungen Natriumurat ausfallen. Eine mit dem großen, plötzlichen Harnsäureüberschuß Hand in Hand gehende vermehrte Ammoniakausscheidung ist sehr wahrscheinlich, da Ammoniak im Körper in gewissen Grenzen in beliebiger Menge gebildet werden kann und regelmäßig zur Absättigung eines Säureüberschusses verwendet wird.

Für die Infarktbildungen hat Aschoff einwandfrei nachgewiesen, daß die Ebsteinsche Anschauung sowohl von der primären Bildung eines Gerüstes aus Kolloiden als auch von ihrer spezifischen Natur unhaltbar ist. Beim experimentellen Harnsäureinfarkt der Tiere wurde das Urat ohne nennenswerte Nekrose der Epithelien der Tubuli contorti in unsichtbarer Form ausgeschieden und gelangte trotzdem in den unteren Abschnitten der Kanälchen mit einem Gerüst zur Ausscheidung. Es bildet sich demnach beim Ausfall der Steinbildner erst sekundär ein Gerüst genau in derselben Weise, wie es Moritz[56]) beim Ausfall jedes Urinsediments oder Schreiber[81]) bei Entstehung eines Niederschlags in eiweißhaltiger Lösung beobachten konnte.

Spezifische Körper sind bei der Bildung des Harnsäureinfarkts nicht vorhanden. Demnach muß das Gerüst den normalen Harnkolloiden entstammen.

Wird ein derartiges lockeres Gebilde längere Zeit in den Harnwegen zurückgehalten, so bildet es den Kern, um den sich allmählich weitere Massen Schicht um Schicht anlagern. Es entsteht der bekannte feste Stein von geschichtetem Bau. Auch für die Entstehungsweise dieser Schale muß die Anschauung von der primären Rolle der Kolloide abgelehnt werden. Denn meine Versuche haben gezeigt, daß sich immer diejenigen Steinbildner anlagern, die sich in übersättigtem Zustande in der Lösung befinden, unabhängig davon, ob Kolloide zugegen sind oder nicht. Die Kolloide bewirken lediglich eine größere Festigkeit der angelagerten Schicht. Da der normale saure Harn fast stets an Harnsäure übersättigt ist, besteht die Schale der geschichteten Steine meistens aus reiner Harnsäure.

Wie aus dem sehr allmählichen Steinwachstum hervorgeht, vollzieht sich die Anlagerung sehr langsam. Es ist also den wirkenden Adsorptionskräften Zeit und Gelegenheit gegeben, aus dem andauernd

frisch herangeführten Harn die Kolloide stark anzureichern. Dadurch erhalten die Schichten ihr starkes Gerüst und ihre große Festigkeit im Gegensatz zu der spärlichen Stützsubstanz und der Bröckligkeit der schnell entstandenen lockeren Bildungen.

Aus der Tatsache, daß das Wachstum auch in normalem Harn vor sich geht, erhellt, daß spezifische kolloidale Körper nicht erforderlich sind. Da das Gerüst, wie Kleinschmidt gezeigt hat, Eiweißreaktionen gibt, sind die im Harn immer vorhandenen Eiweißspuren sicher an seinem Aufbau mit beteiligt. Außerdem enthält es aber auch andere Harnkolloide und den Farbstoff Urochrom, die wie das Eiweiß erfahrungsgemäß an ausfallenden Niederschlägen stark adsorbiert werden.

Viel weniger bekannt sind uns im Gegensatz zur Harnsäure die Ausfalls- und Anlagerungsbedingungen der Phosphate und Oxalate.

Von den Phosphaten wissen wir, wie früher ausgeführt wurde, daß für ihren Ausfall eine alkalische Reaktion notwendig ist. Denn nur dann entstehen in der Lösung die sehr schwer löslichen sekundären und tertiären Salze. Daß dabei der Kalkgehalt des Harns von Bedeutung sein wird, ist natürlich. Da sich im Versuch — z. B. beim Alkalisieren einer Lösung von primärem Ca-Phosphat — das Gleichgewicht nur langsam einstellt, ist auch bei den Phosphaten eine Neigung zur Übersättigung anzunehmen, so daß für die Anlagerung an einen Kern offenbar ganz ähnliche Gesichtspunkte gelten, wie sie für die Harnsäure in dieser Arbeit gegeben wurden.

Für die Bildung und Anlagerung von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia, die von Kleinschmidt zusammen mit Ammoniumurat als hauptsächlicher Bestandteil regelmäßig in allen auf entzündlicher Basis entstandenen Steinen nachgewiesen wurde, kommt aller Wahrscheinlichkeit nach noch das Moment sehr in Frage, daß durch die fortlaufende bakterielle Arbeit immer neues Ammonium gebildet wird, so daß also ständig Ammoniumurat und Tripelphosphat frisch entsteht und ständig das Bestreben vorhanden ist, diese Salze aus der Lösung herauszubefördern. Ist dann ein Kern vorhanden, so ist die Ankrystallisation sehr wohl erklärlich.

Die Erfahrung der Fremdkörperschalensteine steht in gutem Einklang mit dem oben experimentell gefundenen Satze, daß für die Anlagerung die Natur des Kerns von untergeordneter Bedeutung ist. Als Krystallisationszentrum kann eben alles dienen, was eine gewisse Adsorptionsfähigkeit besitzt. Am schönsten kann man dies bei der Sphärolithbildung zeigen. Bei Versuchen mit Magnesiumurat, bei denen ich das Salz aus übersättigter Lösung bei Zimmertemperatur auskrystallisieren ließ, bildeten sich im Laufe von 24 Stunden an der Oberfläche der Lösung, die sich offen in einem großen Becherglas befand, halbe Sphärolithe von der Größe und Form einer mitten durchgeschnittenen Erbse. Die halbkuglige Seite tauchte in die Flüssigkeit, während die andere einen stumpfen Kegel bildend mit der Spitze die Flüssigkeitsoberfläche etwas überragte. Ich konnte nun bei allen diesen Sphärolithen an der Spitze des Kegels, also am Ausgangspunkt der

Bildung ein Staubkörnchen nachweisen, das offenbar in das offenstehende Gefäß gefallen, auf der Flüssigkeitsoberfläche liegen geblieben war und zur Anlagerung Anlaß gegeben hatte. Der Nachweis gelang hier besonders schön durch das Freiliegen des Krystallisationszentrums. Von diesem Staubkörnchen strahlten die nadelförmigen Krystalle radialwärts aus und boten ein äußerst zierliches Bild. Die Lösung war folgendermaßen hergestellt worden: 2 Liter Wasser wurden mit 29,5 ccm n.NaOH versetzt auf 45° erwärmt und 5 g Harnsäure darin gelöst. Nach der Filtration wurden 50 ccm einer 10 proz. $MgCl_2$-Lösung zugefügt.

Wenn Lichtwitz gezeigt hat, daß die durch Kolloide, z. B. Eiweiß, hervorgerufene Verzögerung des Ausfalls von Urat aufgehoben werden kann durch Fällung des Kolloids, so beweist das nichts für den Modus der Steinbildung. Aus meinen Versuchen geht hervor, daß der Ausfall bei der Wahl einer weniger stark übersättigten Lösung auch nach Fällung des Kolloids ausbleibt, daß er aber umgekehrt bei stärkerer Konzentration auch ohne Kolloidfällung erfolgt.

Die Versuche zeigen aber außerdem, daß die Kolloide bei der Anlagerung, beim Steinwachstum nur eine passive Rolle spielen. Mögen auch Kolloidfällungen bei der Steinbildung nebenbei stattfinden, so sind sie nicht Ursache des Prozesses. Sicherlich haben sie die Bedeutung, daß sie die Festigkeit des Steins bewirken und das Zerbröckeln verhindern. Die Ursache und das Wesentliche ist aber der Ausfall der Steinbildner aus übersättigter Lösung.

Zum Schluß möchte ich bei der Wichtigkeit der Frage für die ganze Auffassung und weitere Erforschung der Steinbildung die Gründe zusammenstellen, die gegen die primäre Kolloidtheorie und für die Steinbildnertheorie angeführt werden können*).

Gegen die primäre Kolloidtheorie sprechen folgende gewichtige Momente:

1. Die organische Substanz, die das Gerüst der Steine bildet, ist nicht die Ursache der Steinbildung, sondern vielmehr eine Begleiterscheinung, wie daraus hervorgeht, daß sich nicht nur jeder Stein, sondern auch jedes Sediment, ja jeder Krystall, wenn er sich in einem eiweißhaltigen Medium bildet, ein organisches Gerüst schafft, wie aus den Untersuchungen von Moritz[56]) und Schreiber[81]) hervorgeht. Die Bedingungen für die Bildung eines derartigen Gerüstes sind in jedem normalen Harn gegeben. Denn die normalerweise im Harn vorhandenen Eiweißspuren genügen infolge der stattfindenden Anreicherung zur Bildung des organischen Gerüstes. Es ist dazu nicht die aus Zelltrümmern in der Niere oder aus sonstigen krankhaften Prozessen in den Harnwegen hervorgegangene organische Substanz nötig. Denn Aschoff[1]) hat nachgewiesen, daß beim experimentellen Harnsäureinfarkt der Tiere auch bei fehlender Nekrose von Nierenepithelien regelmäßig das organische Gerüst in der Steinbildnersubstanz nachweisbar ist.

2. Gegen die Auffassung von Lichtwitz[45]) spricht die Tatsache,

*) Vgl. dazu S. 496 ff.

daß die Kolloide in Mengen, wie sie im Harn vorkommen, eine irgendwie erhebliche Schutzwirkung gegen den Ausfall nicht bieten können, wie aus meinen Untersuchungen hervorgeht.

Im übrigen ist die gegenseitige Ausfällung der Kolloide im Harn zwar als Möglichkeit zugegeben; jedoch ist sie keineswegs erwiesen. Und ferner, wenn auch im Versuch das Ausfallen harnsaurer Salze durch Kolloide wie Gelatine verzögert werden kann, so kommt doch dieser Einfluß auf die Löslichkeit der Steinbildner, wie ich nachgewiesen habe, gar nicht in Betracht gegenüber den ausgesprochenen Übersättigungserscheinungen der Harnsäure und ihrer Salze, die zu einer befriedigenden Lösung des Löslichkeitsproblems ohne Beteiligung der Kolloide führen.

3. Schade[76]) erzeugt zwar dadurch Steine, daß er während des Ausfalles der Steinbildner Fibrin zur Fällung bringt. Diese Steine haben aber mit natürlichen nicht die geringste Ähnlichkeit. Zudem ist in natürlichen Steinen Fibrin als Gerüst noch nie nachgewiesen worden, obwohl wir dafür ausgezeichnete Färbemethoden besitzen. Auch kann die Anschauung von einer entzündlichen Genese der Steine nach den Arbeiten von Kleinschmidt nicht mehr aufrecht erhalten werden. Daß es bei den Schadeschen Versuchen zu einem Konglomerat aus Steinbildnersubstanz kommt, ist nicht verwunderlich.

4. Durch meine Ankrystallisierungsversuche ist gezeigt worden, daß das Steinwachstum in gleicher Weise vonstatten geht, ob Kolloide zugegen sind oder nicht.

Im Gegensatz dazu ist die Ansicht von der Entstehung der Steine durch primären Ausfall der Steinbildner sehr wohl begründet.

1. Von Ebstein und Nicolaier[10]) ist am Tierversuch durch Oxamidfütterung gezeigt worden, daß die massenhafte Einfuhr und plötzliche Überschwemmung der Harnorgane mit einem Steinbildner zu richtigen Steinen führt.

2. Durch meine Untersuchungen ist gezeigt worden, 1. unter welchen Bedingungen es zum Spontanausfall von Steinbildnern kommen muß und 2. unter welchen bei vorhandenem Kern eine Ankrystallisation stattfindet. Dabei hat sich ergeben, daß lediglich bestimmte Grade der Übersättigung an Steinbildnern maßgebend sind — labiles Gebiet im ersten, metastabiles und labiles im zweiten Falle. Die Bedingungen, die zum Spontanausfall führen, sind zugleich diejenigen, die für die Bildung eines Steinkernes in Frage kommen. Diese Bedingungen sind fraglos zeitweise im Organismus gegeben, wie aus der Bildung der Harnsäureinfakte hervorgeht, die nach den Befunden von Aschoff auf einer Überschwemmung der Harnwege mit Steinbildnern beruhen. Nach den Analysen von Kleinschmidt muß es auffallend erscheinen, daß die Kerne der natürlichen Harnsteine fast regelmäßig aus Ammoniumurat bestehen. Sie können also, wie sich aus meinen Untersuchungen folgern läßt, nur entstehen, wenn es zu einer starken Anreicherung des Harns an Harnsäure und zugleich an Ammonium kommt. Da nun auch beim Harnsäureinfarkt der Neugeborenen regel-

mäßig Ammoniumurat gefunden wird, und zwar in derselben kugeligen Form wie im Kern der Steine, ist es wohl unzweifelhaft, daß diese Bildungen den Kern zu den Harnsteinen abgeben können. Ob solche Kerne noch unter andern Umständen entstehen, ist nicht sicher zu sagen, aber wahrscheinlich. Denn es ist dabei zu bedenken, daß die Bedingungen für derartige Bildungen, nämlich die starke Steigerung der Konzentration an Harnsäure und gleichzeitig an Ammoniak, nur ganz vorübergehend gegeben zu sein brauchen; ferner, daß es infolge des Neutralisationsbestrebens des Organismus vielfach bei einem Überfluß an Harnsäure auch zugleich zu einem solchen an Ammoniak kommt und endlich, daß bei der zeitlich sehr verschiedenen Bildung von Harnsäure und Abscheidung in das Blut die Ausscheidung durch die Nieren nicht kontinuierlich, sondern schubweise erfolgt. Somit ist die Kernbildung durch einen spontanen Ausfall von Steinbildnern sehr wahrscheinlich gemacht. Die Kernbildung ist aber für die Entstehung eines Steines das Wesentliche.

3. Durch meine Versuche ist gezeigt worden, daß sich an einem vorhandenen Kern diejenigen Steinbildner ankrystallisieren, die in übersättigtem Zustande in der Lösung vorhanden sind, gleichgültig, ob Kolloide zugegen sind oder nicht. Durch dieses Wachstum entsteht die Steinschale. Die zur Ankrystallisation gelangten Substanzen waren dieselben, die sich unter gleichen Bedingungen im Harn ansetzen und die durch die analytischen Untersuchungen Kleinschmidts[30]) an natürlichen Harnsteinen gefunden wurden.

X. Idiopathische Ödeme im Säuglingsalter.

Von

Ludwig F. Meyer-Berlin.

Literaturverzeichnis.

Albu, Zur experimentellen Erzeugung von Ödemen und Hydropsien. Virchows Arch. 166. 1901. S. 87.

Aron, H., Der Stoffverlust des Säuglings im Hunger. Jahrb. f. Kinderheilk. 86. 1917. Heft 2.

Baginsky, A., Zur Therapie des Hydrops im kindlichen Alter. Arch. f. Kinderheilk. 66. 1916. Heft 1 u. 2.

Benjamin und Adler, 22. Versammlung der südwestdeutschen Kinderärzte. Ref. Arch f. Kinderheilk. 64. Heft 1/2.

Berend und Tetzner, Wasserverteilung im Säuglingsorganismus bei akuten Gewichtsschwankungen. Monatsschr. f. Kinderheilk. 10. 1911. Heft 4.

Blum, Über die Rolle von Salzen bei der Entstehung von Ödemen. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1909.

Borrino, Angiola, Ricerche sull' azione degli zuccheri nell' alimento artificiale. Rivista di Clinica Pediatrica. Zit. nach Niemann.

Cassel, Nephritis ohne Albuminurie bei jungen Kindern. Berliner klin. Wochenschr 1900. S. 2/3.

Czerny, Exsudative Diathese, Skrophulose und Tuberkulose. Jahrb. f. Kinderheilk. 70. S. 28.

— Über die Bedeutung des Turgordruckes der Gewebe für das Kind im ersten Lebensjahr. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1. 1902. Nr. 1.

— -Keller, Des Kindes Ernährung und Ernährungsstörungen. Leipzig u. Wien

Cohnheim, I., und L. Lichtheim, Über Hydrämie und hydrämisches Ödem. Virchows Arch. 69. 1877. S. 106.

— Ebenda. I. 1882. S. 492.

Eckert, Ursachen und Wesen angeborener Diathesen. Habil.-Arbeit. Berlin 1913.

Engels, Die Bedeutung der Gewebe als Wasserdepot. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 51. 1904. S. 346.

Eppinger, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Schilddrüsenfunktion. 1907.

Falta und Quittner, Über den Chemismus verschiedener Ödemformen. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 38.

Frank und Stolte, Beitrag zur Kenntnis des Mehlnährschadens. Jahrb. f. Kinderheilk. 78. 1913. S. 167.

Finkelstein, Über Athrophie und Cholera infantum. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1914. Nr. 4.

— Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. II. Heft, II. Abt. Berlin 1911.

Fischer, M. H., Die Nephritis. Dresden 1913.

— Das Ödem. Dresden 1910.

Freund, W., Chlor und Stickstoff im Säuglingsorganismus. Jahrb. f. Kinderheilk. 48. 1898. S. 137.
— Wasser und Salze in ihren Beziehungen zu den Körpergewichtsschwankungen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. 59. 1904. S. 421.
— Zur Kenntnis des Stoffwechsels bei Säuglingsekzem. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1910 in Königsberg. S. 83.
Gärtner, Wiener med. Presse. 1883. Nr. 20 u. 21.
— Über die Beziehungen zwischen Nierenerkrankungen und Ödemen. Wiener med. Presse. 1883. S. 671, 702.
Göppert, Sitzung der Göttinger med. Gesellschaft. Deutsche med. Wochenschr. 1918. S. 925.
Grafe, Die Wirkung einer längeren überreichlichen Kohlehydratkost ohne Eiweiß auf den Stoffwechsel von Mensch und Tier. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 113. 1913.
Hauberisser und Schönfeld, Über die Quellung von Bindegewebe. Arch. f. exper. Path. u. Parm. 71. S. 102.
Heim und John, Über die interne Anwendung von Salzlösungen bei Behandlung der akuten Ernährungsstörungen. Monatsschr, f. Kinderheilk. 6. 1908. S. 561.
— Pyrogene und hydropigene Eigenschaften der physiologischen Salzlösung. Arch. f. Kinderheilk. 34. S. 65.
His, Kriegsnephritis. Med. Klin. 1918. Nr. 1.
Howland und Stolte, Die Bedeutung von Eiweißzulagen beim Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. 88. 1918. Heft 2.
Hülse, Inanitionsödeme. Virchows Arch. 225. Heft 3.
— Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 25.
Jansen, Untersuchungen über Stoffumsatz bei Ödemkranken. Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 1.
Keller, Malzsuppe. Jena 1898.
Klemensiewitz, Die Pathologie der Lymphströmung aus Krehl-Marchand. Handb. d. allg. Pathol. Leipzig 1912. S. 404.
Klose, E., Zur Kenntnis der Körperzusammensetzung bei Ernährungsstörungen. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1913. Wien 268.
Klotz, Bedeutung der Konstitution für die Säuglingsernährung. Würzburger Abhandl. 11. S. 181.
Knack und Neumann, Beiträge zur Ödemfrage. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 29.
Köppe, Studien zum Mineralstoffwechsel. Jahrb. f. Kinderheilk. 73. 1911. S. 9.
Krasnogorski, Über die Wirkung der Ca-Ionen auf das Wasserresorptionsvermögen des Knorpelgewebes und ihre Bedeutung in der Pathogenese des rachitischen Prozesses. Jahrb. f. Kinderheilk. 70. 1909. S. 643.
— Über Störungen des Wasserhaushaltes (Salznährschaden) bei Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. 72. 1910. S. 373.
Langstein, Erkrankungen des Urogenitalsystems in Pfaundler-Schloßmann. Handb. f. Kinderheilk. 2. S. 547.
Lederer, Die Bedeutung des Wassers für Konstitution und Ernährung. Zeitschr. f. Kinderheilk. 10. 1914. S. 365.
— Über Bronchotetanie. Ebenda. 7. 1913. S. 1.
Leva, Organuntersuchungen sowie experimentelle Studien über anhydropische Chlorretention. Zeitschr. f. klin. Med. 82.
Lippmann, Über Ödemerkrankungen. Ärztlicher Verein Hamburg. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 51 und Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1917.
Lust, Über den Wassergehalt des Blutes und sein Verhalten bei den Ernährungsstörungen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. 73. 1911. S. 85.
Maase und Zondek, Das Kriegsödem. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 36.
— — Über eigenartige Ödeme. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 16.
Magnus, R., Die Tätigkeit der Niere. Handb. d. Bioch. 3. 1905. S. 477.
— Über die Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydräm. Plethora. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 42. 1899. S. 250; 44. 1900.

Magnus, R., Vergleich der diuretischen Wirksamkeit isotonischer Salzlösungen. Ebenda. 44. 1900. S. 396.
— -Levy, Der Mineralstoffwechsel in der klinischen Pathologie. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1909.
Maliwa, Edmund, Ödemkrankheit. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 47.
Martius, Konstitution und Vererbung. Berlin 1914.
Meyer, L. F., Zur Kenntnis des idiopathischen Ödems des Säuglings. Deutsch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 37.
— Über den Wasserbedarf des Säuglings. Zeitschr. f. Kinderheilk. 5. 1912. Heft 1.
— und Cohn, Klinische Beobachtungen und Stoffwechselversuche über die Wirkung verschiedener Salze beim Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. 2. 1911. S. 360.
Moro, Das erste Trimenon. Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 42.
Mohr, Arch. f. d. ges. Physiologie. 147.
Niemann, Über den Einfluß der Nahrung, insbesondere des Kohlenhydrats, auf die Harnsekretion beim Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. 82. 1917. S. 21.
Nothmann, Zur Frage des Kochsalzfiebers. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1. S. 90.
Orgler, Über den Ansatz bei natürlicher und künstlicher Ernährung. Biochem. Zeitschr. 28.
Peiser, I., Zur Pathologie der Ödeme im Säuglingsalter. Monatsschr. f. Kinderheilk. 5. 1906. Nr. 6. S. 265.
v. Pfaundler, Körpermaßstudien. Zeitschr. f. Kinderheilk. 14. 1916. S. 1.
Pfeffer, Pflanzenphysiologie. 2. 1901. S. 65.
Pfeiffer, Nabi-Ödeme. Kongr. f. inn. Med. 1911. S. 506.
Reiß, Untersuchung der Blutkonzentration des Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. 70. 1909. S. 311.
— Die refraktometrische Blutuntersuchung und ihre Ergebnisse für die Physiologie und Pathologie des Menschen. Ergebn. f. inn. Med. u. Kinderheilk. 10. 1913. S. 531.
Rietschel, Die Kriegsenuresis und ihre Beziehungen zum Salz- und Kohlehydratstoffwechsel (nebst Bemerkungen über die Ödemkrankheit). Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 26.
— Über Mehle und Mehlfütterungen bei Säuglingen und ihre Beziehungen zum Stoffwechsel. Ebenda. 1918. Nr. 19.
Rosenberg, O., Histologische Untersuchungen über das Leberglykogen. Beitr. z. path. Anat. u. z. allgem. Pathol. 49. 1910. S. 284.
Rosenstern, Zur Frage der zuckerarmen und fettreichen Ernährung. Finkelsteins Festschr. S. 208.
— Zur Wirkung der Kohlenhydrate auf den Anwuchs. Zeitschr. f. Kinderheilk. 18. 1918. Heft 6.
Rott, Ein Beitrag zur Wesenserklärung der physiologischen Gewichtsabnahme der Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1. 1911. S. 43.
Rumpel, Über Ödemerkrankungen. Ärztl. Verein Hamburg. 3. VII. 171. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 51.
— und Knack, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 44.
Ruß, Die physiologischen Schwankungen der Refraktion und die Viskosität des Säuglingsblutes. Monatsschr. f. Kinderheilk. 10. 1911. Nr. 7.
Salge, Ein Beitrag zur Pathologie des Mehlnährschadens. Jahrb. f. Kinderheilk. 76. 1912. S. 125.
Schaper, Beiträge zur Analyse des tierischen Wachstums. Arch. f. Entwicklungsmechanik d. Organismen. 14. 1902. Heft 4.
Schiff, Ödemkrankheit. Wiener med. Wochenschr. 48. 1917.
Schloß, Über den Einfluß der Salze auf den Säuglingsorganismus. Jahrb. f. Kinderheilk. 71. 1910. Heft 3. S. 296.
— Über Säuglingsernährung. Berlin 1912.
— Wirkung der Salze auf den Säuglingsorganismus auf Grund früherer und neuerer Untersuchungen. Zeitschr. f. Kinderheilk. 3. 1912. Heft 5/6. S. 441.

Schloß, Zur Pathologie des Wachstums. Jahrb. f. Kinderheilk. 72. 1910. S. 575.
— Ödem. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 1027.
Schittenhelm und Schlecht. Über Ödemkrankheit mit hypotonischer Bradykardie. Berliner klin. Wochenschr. 55. Jahrg. Nr. 48. S. 1138.
— Über die Ödemkrankheit. Zeitschr. f. exper. Med. 1919.
Schmaus-Herxheimer, 3. Aufl. Wiesbaden 1910.
Schultz, Klinische Beobachtungen über Nierenentzündung bei Kriegsteilnehmern. Zeitschr. f. klin. Med. 86. S. 142.
Steinitz und Weigert, Über den Einfluß einseitiger Ernährung mit Kohlenhydraten auf die chemische Zusammensetzung des Säuglingskörpers. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 6. S. 206.
Stolte, Über die Behandlung von Säuglingen bei schweren Gewichtsverlusten. Monatsschr. f. Kinderheilk. 11. S. 158.
Stöltzner, Med. Klin. 1905. Nr. 19.
Strauß, Ödem. Ärztl. Fortbildungskurs. 1916.
— Die chronische Nierenentzündung. Berlin 1902.
Tachau, Versuche über einseitige Ernährung. Biochem. Zeitschr. 65. 1914. S. 253.
— — — II. Wasserverteilung und Ödembildung. Ebenda. 67. 1914. S. 338.
Volhard-Fahr, Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin 1914.
Wagner, Die sogenannte essentielle Wassersucht. Arch. f. klin. Med. 41. 1887. S. 509.
Walgren, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 61. S. 97.
Weigert, Über den Einfluß der Ernährung auf die chemische Zusammensetzung des Organismus. Jahrb. f. Kinderheilk. 61.
Widal, Kochsalzentziehungskur in der Brightschen Krankheit. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1905.
Wolff, Herbert, Untersuchungen über den Einfluß des Calciums auf die Knorpelquellung. Zeitschr. f. Kinderheilk. 5. 1912. S. 41.
Zuntz, Bergwanderung und Höhenklima. Berlin 1906.

Stoffgliederung.

„In der weit überwiegenden Anzahl aller Fälle von allgemeiner Wassersucht wird als Ursache derselben eine Störung des Herzens und der Nieren, seltener eine sogenannte Konstitutionskrankheit gefunden (Anämie usw.) oder eine noch bestehende oder vorausgegangene Haut- oder Muskelkrankheit. Es bleibt jedoch noch eine kleine Zahl von Fällen übrig, in denen entweder der Kliniker oder der pathologische Anatom oder nur der erstere die Ursache der Wassersucht nicht findet. Diese sind die sogenannten essentiellen oder idiopathischen Wassersuchten." Mit diesen Worten beschrieb E. Wagner 1887 Ödemzustände, die er bei künstlich ernährten, atrophischen Kindern unter 2 Jahren nicht selten beobachtet hatte. Seitdem ist das Ödem ohne klinisch nachweisbare Beteiligung von seiten des Herzens und der Niere für den Pädiater ein häufiges und wohlbekanntes Krankheitsbild im 1. und 2. Lebensjahre geworden. Nach dieser Zeit sind idiopathische Ödeme ebenso selten wie beim Erwachsenen. Erst die extreme Veränderung der Lebens- und Ernährungsbedingungen während des Krieges haben auch bei älteren Kindern und Erwachsenen zu ähnlichen essentiellen Hydropsien geführt, zu der bis dahin unserer Generation wenig bekannten Ödemkrankheit.

Die gesetzmäßige Abhängigkeit des kindlichen Ödems von gewissen alimentären Einflüssen löste für den Pädiater schon seit Jahren die enge Gedankenverbindung von Ödem und Zirkulationssystem, die bis zur Beobachtung des Kriegsödems im pathogenetischen Denken der Internisten vorherrschte. Daß die Tatsachen und Vorstellungen, die jene Wandlung in der Auffassung der Kinderärzte hervorgerufen haben, bisher den Weg über die das Sonderfach abgrenzende chinesische Mauer kaum gefunden haben, erkennt man aus der Betrachtung der Literatur über die Ödemkrankheit; nur vereinzelte pädiatrisch eingestellte Autoren (Maase und Zondek, Tachau, Rietschel und insbesondere Schittenhelm und Schlecht) greifen auf die diesbezüglichen Erfahrungen aus der Säuglingspathologie zurück. So wird vielleicht eine Schilderung des Ödems*) im Säuglingsalter nach dem derzeitigen Stand

*) Die Darstellung beschränkt sich auf die idiopathischen Ödemformen im Kindesalter und sieht ab von Ödemen lokaler Ursache, vom Stauungsödem usw.

unseres Wissens, unter Aufzeigung der auch hier klaffenden Lücken, über den engen Kreis der Fachgenossen hinaus von Interesse sein.

I. Klinik des idiopathischen Ödems beim Säugling.

Die Ausbreitung des kindlichen Ödems unterscheidet sich in keinem wesentlichen Punkte von der bei nierenkranken wassersüchtigen Erwachsenen. Hier wie da bleibt die ödematöse Veränderung je nach der Intensität der Wassersucht entweder auf einzelne Teile der Körperhaut beschränkt oder sie greift auf das gesamte Unterhautzellgewebe über und macht auch vor Organen und Körperhöhlen nicht halt. Bei den leichten Graden des Hydrops muß der Kliniker nach den Veränderungen suchen, die sich auf eine geringfügige Schwellung der Fußrücken oder des Gesichts beschränken können. In ausgeprägten Fällen hat die Haut des gesamten Körpers weiche teigige Beschaffenheit; als Zeichen für den Verlust der Hautelastizität bleibt der Fingerdruck lange Zeit bestehen. Die stärksten Veränderungen zeigt das Gesicht, es ist blaß und gedunsen und bisweilen bedecken die geschwollenen Lider die Augen vollständig. Skrotalödem, Ascites und Hydrothorax finden sich selten; ein Larynxödem, klinisch erkennbar an der Heiserkeit, kann ausnahmsweise vorkommen. Die fast nie fehlende Blässe der Haut ist weniger eine Folge abnormer Blutbeschaffenheit als einer verminderten Transparenz der Gefäße, erzeugt durch die ödematöse Durchtränkung der Haut.

Besondere Disposition zur Wasseransammlung kommt ebenso wie beim Erwachsenen den am weitesten distal gelegenen Körperteilen (obere und untere Extremität, bei denen weder Handteller noch Fußsohle verschont bleiben) und jenen Hautpartieen zu, an denen die geringste Spannung im Unterhautzellgewebe herrscht (die lockeren Gewebe der Augenlider und der äußeren Genitalien). Im Gegensatz zum Ödem durch Herzinsuffizienz bleibt das Gesicht selten von der Wassersucht frei, ja oftmals wird durch leichte Schwellung der Augenlider das Augenmerk des Arztes erst auf die ödematöse Beschaffenheit der Gewebe gelenkt.

Dem Umfang der hydropischen Veränderungen entspricht der Ausschlag, den das Körpergewicht darbietet. Oft finden sich unverhältnismäßig große Gewichtszunahmen als erstes Zeichen des Hydrops schon, bevor das Ödem klinisch wahrnehmbar ist. Die Größe der Zunahme, die auf Wassersucht zu beziehen ist, schwankt in weiten Grenzen. Auf der einen Seite kann schon ein geringfügiger, kaum über die Norm hinausgehender Gewichtszuwachs von 100 g innerhalb einiger Tage klinisch als Ödem in Erscheinung treten, auf der anderen Seite überschreitet die auf das Ödem zu beziehende Gewichtszunahme bisweilen bei dem Säugling Größen von 1 bis $1^1/_2$ kg. In einem Fall Rietschels z. B. sank das Körpergewicht nach der Entwässerung des Kindes von

vom Sklerödem, Zustände, die nach ihrem Wesen nicht in die Gruppe des idiopathischen Ödems gehören.

3600 g auf 2200 g. Das Ödemwasser hatte also mehr als die Hälfte des gesamten Körpergewichts (64 Proz.) ausgemacht. In der Regel pflegt indes die Gewichtsvermehrung durch die pathologische Wasseranhäufung im Körper nicht über ein Drittel des Körpergewichts hinauszugehen. Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß die pathologische Wasseransammlung bisweilen in der Bewegung der Gewichtskurve keinen Ausdruck findet, daß sogar Gewichtsabnahmen trotz der Bildung von Ödemen möglich sind. Zumeist handelt es sich dabei um schwer ernährungsgestörte Kinder, bei denen die Ödementwicklung mit einer Gewebseinschmelzung zusammentrifft. Da aber bisweilen sich auch Ödeme ohne Gewichtszunahme entwickeln können, wenn Zeichen tiefgreifender Ernährungsstörungen und destruktiver Vorgänge fehlen, legt die klinische Beobachtung den Gedanken nahe, daß das Ödem unter Umständen die Folge einer pathologischen Wasserwanderung sein kann (s. später).

Im Urin finden sich bei fortdauernder Kontrolle weder Eiweiß noch Formelemente. In einem Falle Peisers, dessen Zugehörigkeit zum idiopathischen Ödem auf Grund der pathologisch-anatomischen Veränderungen anzuzweifeln ist, wurden vorübergehend Spuren von Albumin sowie hyaline und granulierte Zylinder nachgewiesen. Selbst wenn gelegentlich Albuminurie und Zylindrurie vorkommen, wird man daraus nicht den Schluß auf eine Nierenaffektion ziehen dürfen, da bei der Empfindlichkeit der Säuglingsniere das dem Ödem zugrunde liegende Leiden, vor allem Ernährungsstörungen, Infektionen, genügende Erklärungen für solche Veränderungen von seiten der Niere geben.

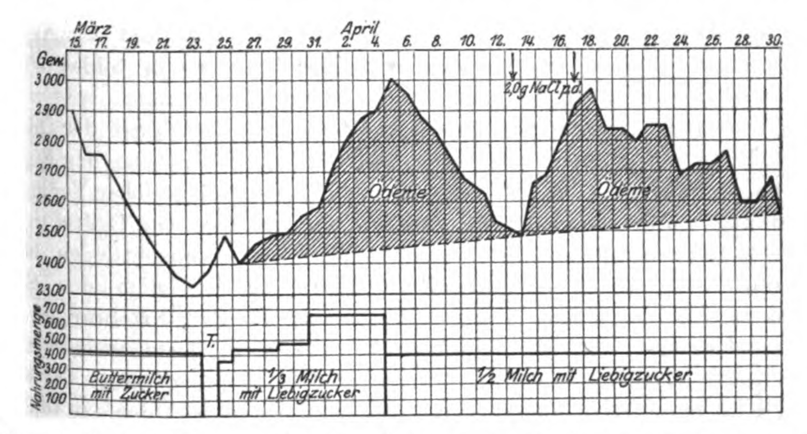
Von der Symptomendreiheit, die die Ödemkrankheit des Erwachsenen auszeichnet — Untertemperatur, Bradykardie, Polyurie — findet man beim Säugling Untertemperatur und Pulsverlangsamung häufiger. Insbesondere bei debilen Neugeborenen, Frühgeborenen und Dekomponierten (Atrophikern). Es zeigen sich diese Erscheinungen freilich eher im Stadium der Ödementwässerung als in dem der Ödembildung. Die Polyurie findet man lediglich zur Zeit der Entödematisierung. So lange bis das Ödem auf der Höhe seiner Entwicklung angelangt ist, bleibt die Urinsekretion spärlich.

Von Allgemeinsymptomen sind Unruhe infolge der Belästigung des Kindes durch die Hautspannung, Blässe, sowie Durst, weil das zugeführte Wasser den Bedarf der Zelle nicht erfüllt, zu nennen. Auffallend ist schließlich noch eine Senkung der Immunität, die sich in Neigung zur Furunkulose und Katarrhen der Schleimhäute kundgibt. Ob die Widerstandslosigkeit gegen Infekte durch die Störung im Wasserhaushalt oder durch das zugrunde liegende Leiden bedingt wird, mag dahingestellt bleiben.

II. Bedingungen für die Entstehung des Ödems auf Grund klinischer Erfahrungen.

Die Arbeiten, die sich zunächst mit dem klinischen Ödem beschäftigen, von Cassel (9 Fälle), Stöltzner, Peiser, L. F. Meyer.

faßten die Wassersucht als Folge einer Nephritis ohne Albuminurie auf. Während Cassel und Peiser an eine anatomische Erkrankung der Nieren dachten und sie nachzuweisen suchten, sprach sich L. F. Meyer für eine Funktionsschädigung der Harnkanälchenepithelzellen und Stöltzner für eine Läsion der Kapillarwandungen aus. Allmählich lehrte indes die klinische Beobachtung, daß die Entwicklung des Ödems an bestimmte Voraussetzungen bezüglich der Ernährung oder des Zustandes des Kindes geknüpft ist. Am schärfsten trat die alimentäre Natur des Ödems bei Zufuhr salzreicher Gemische hervor, wenn sie als ausschließliche Nahrung dem ernährungsgestörten Säugling dargereicht werden. So ist es kein Zufall, daß zuerst von französischer Seite (Hutinel und seine Schüler: Oedème d'origine alimentaire ou thérapeutique) auf den Zusammenhang zwischen Anasarka und Salzgehalt der Nahrung die Aufmerksamkeit gelenkt wurde; denn die französischen Kinderärzte benutzten als Erste Salzwasserlösungen (Bouillon, Merys Gemüsesuppe) bei der Behandlung akuter Darmerkrankungen im Kindesalter. Auch bei uns in Deutschland mehrten sich die Beobachtungen über das alimentäre Ödem nach Einführung der Moroschen



Kurve 1. Ödem im Verlaufe einer Ernährungsstörung (Dekomposition). Beseitigung des Ödems durch Beschränkung des Nahrungsvolumens und des Salzgehalts der Nahrung. Erneutes Ödem bei Zulage von 2,0 NaCl p. d. Langsame Entwässerung bei Weglassen des NaCl.

Karottensuppe und besonders der Heim-Johnschen Salzlösung (Natrium chloratum 5,0, Natrium bicarbonicum 5,0, Aqua dest. ad 1000) in die Therapie der Ernährungsstörungen. Man fand bald, daß ganz analog den Beobachtungen von Widal und Strauß beim nephritischen Ödem des Erwachsenen die Darreichung von nicht zu kleinen Mengen (3 bis 4 g NaCl p. d.) Kochsalz bei ödembereiten Kindern Anstieg des Ödems und die Weglassung Schwinden des Ödems veranlaßte (Kurve 1). Diese hydropigene Wirkung des Kochsalzes, von der noch später ausführlich zu sprechen sein wird, ist freilich keine absolut gesetzmäßige Reaktion auf die Darreichung von Kochsalz bei jedem Säugling,

auch dann nicht, wenn eine Salzwasserlösung die alleinige Nahrung d- Kindes bildet. **Berend** und **Tetzner** beobachteten z. B. bei Vera- reichung von 500 bis 700 ccm **Heim-Johnscher** Lösung in 24 Stunden nur in der Hälfte ihrer Fälle den Eintritt von Wassersucht. Wenn die gleiche Salzzulage einmal Ödem erzeugt, ein anderesmal nur eine sich lediglich in der Gewichtszunahme ausdrückende Hydratation, und wenn auch diese unter Umständen ausbleiben kann, dann muß außer dem alimentären Faktor noch ein zweiter am Werke sein, der die Ödembereitschaft des Kindes bedingt. Als dieser zweite Faktor darf eine angeborene oder erworbene Änderung der Körperbeschaffenheit, die später noch schärfer zu umgrenzen sein wird, angesprochen werden. Erst die Summierung von Nahrungsreiz und erhöhter Vulnerabilität des Gewebes erzeugt im allgemeinen Ödem. Nur wenn einer dieser Faktoren extreme Grade annimmt, ist er unabhängig vom zweiten imstande, Ursache der Ödementwicklung zu werden.

Auch im Tierexperiment ist es in jüngster Zeit gelungen, durch Salzdarreichung Ödem hervorzurufen. Von 30 Mäusen, die Tachau im **Hofmeisterschen** Laboratorium mit Kommisbrot + 2 Proz. Koch- salzzulage aufzog, wurden 22 wassersüchtig; die Wasseransammlung war an den seitlichen Partien des Kopfes, am Hals und am Ansatz der vorderen Extremitäten lokalisiert. Der Tierversuch bildet somit eine wichtige Bestätigung unserer klinischen Erfahrungen, und zwar nach zweierlei Richtung. Erstens beweist er die Möglichkeit der Ödem- entwicklung auf alimentärem Wege, zweitens die Bedeutung der Eigen- art des Individuums bei der Genese des Ödems (bei gleicher Versuchs- anordnung wurden zwei Drittel der Tiere ödematös, ein Drittel blieb frei von Erscheinungen der Wassersucht). Die Beobachtungen beim Säugling und die Versuchsresultate **Tachaus** bezüglich des Salz- ödems stehen in einem gewissen Gegensatz zu den Erfahrungen bei älteren Kindern und Erwachsenen mit intaktem Zirkulationssystem. Auch tagelang fortgesetzte Zufuhr größerer Salzmengen pflegt bei letz- teren nicht zu der pathologischen Wasseransammlung des Ödems zu führen, es sei denn, daß schwer kachektische Zustände den Organismus ver- ändert hätten.

Eine ähnliche kausale Verknüpfung, wie sie zwischen Ödem und Salzzufuhr beim Säugling besteht, gilt auch für den zweiten Nährstoff, dessen länger dauernde Verabreichung unter Zurücktreten der übrigen Nährstoffe häufig Hydrops erzeugt, dem Kohlenhydrat und speziell dem Mehl. Unter dem von **Czerny** und seinen Schülern zuerst beschriebenen Symptomen des Mehlnährschadens nimmt das Ödem einen besonderen Platz ein. Es entwickelt sich vorzugsweise bei jenem Typus, den **Rietschel** den atrophisch-hydrämischen genannt hat, bei Kindern, die entweder kleinere Mengen Milch neben der Mehlsuppe erhielten oder ausschließlich Mehlabkochungen, aber mit Zufügung von Kochsalz. Anfänglich scheint diese Art von Mehlpäppelung dem Säugling — wenig- stens im Auge des Laien — zuträglich zu sein. Die Gewichtszunahme, die Hebung des Turgors und Tonus, die als Folge einer bereits patho-

logischen Wasserretention aufzufassen sind (s. Präödem), machen diesen Scheinerfolg begreiflich. Längere Fortsetzung einer solchen Mehlsuppenkost muß indes früher oder später zur Störung im Wasserhaushalt, sei es nach der Seite des Ödems, sei es zur Reversion, d. i. zur überstürzten Ausfuhr des angesetzten Wassers in Gestalt starker Gewichtsverluste führen. Bei aller Übereinstimmung zwischen dem Salzödem und dem Hydrops des Mehlnährschadens finden sich klinisch charakteristische Unterschiede. Schnelligkeit in der Ödementwicklung und Flüchtigkeit des Ödems zeichnen das Salzödem aus. Bald nach der Zulage des Salzes erscheint der Hydrops, und ebenso rasch nach der Ausschaltung des Salzes aus der Nahrung verschwindet er. Anders das Ödem des Mehlnährschadens, das — wenn überhaupt — erst nach längerer Mehldarreichung in Erscheinung tritt und schwieriger zu beseitigen ist.

In seltenen Fällen hat man eine eigenartige, in ihrer Natur noch nicht aufgeklärte hypertonische Form des Mehlnährschadens (Czerny-Keller, Rietschel) beobachtet, die sich durch pralle Spannung der Muskulatur, Widerstand der Muskulatur bei passiven Bewegungen der Extremitäten auszeichnet. Ob dieser Typus primärer Veranlagung (hypertonische Konstitution) oder einer besonderen Verteilung des Wassers und der Salze im Gewebe (hydropische Form — Wasseransammlung im Unterhautzellgewebe, hypertonische — in der Muskulatur, Rietschel) seine Entstehung verdankt, muß dahingestellt bleiben.

Mehr noch als beim Salzödem ist der Eintritt der hydropischen Form des Mehlnährschadens von dem Zustand des Kindes abhängig. Daß bereits nach 4tägiger Schleimernährung Wassersucht entstehen kann, wenn der Zustand des Kindes für eine Störung des Wasserhaushaltes günstige Bedingungen liefert, lehrt ein Fall von Reiß.

Drei Wochen alter Säugling, nach 8tägiger Brusternährung halb Milch und Wasser, vor 4 Tagen Erbrechen und Durchfall, Gewicht 3,3 kg.

Aufnahme 15. VI. 08. Wohlgebautes Kind, kein atrophischer Typus, mäßiges Fettpolster, intertriginöses Ekzem, Opistotonus, Unterarm in Beugestellung kontrahiert, auch die übrige Muskulatur ziemlich gespannt, Mundschleimhaut und Zunge sehr stark gerötet, Soor, Stuhl grün spritzend, Temperatur 37°, Tee, nach 2 Tagen Schleimabkochung.

18. VI. Soor fast geschwunden, Stühle noch immer dünn und schleimig, Milchschleimmischung in steigender Konzentration.

25. VI. Allmähliche Besserung der Stühle.

5. VII. Gutes Befinden, Zulage von 20 g Nährzucker.

9. VII. Kind munter, relativ gutes Aussehen, Haut blaß, mangelhafter Turgor, noch etwas spastisch.

25. VII. Urin frei von Eiweiß, Körpergewicht 3460 g.

1. VIII. Unregelmäßige Temperatur, Stuhl sehr häufig, Therapie Tannigen.

2. VIII. Gewicht auf 3290 g gesunken, immer noch reichlich gehackte Stühle.

3. VIII. Malzsuppe wird nicht vertragen, Stuhl stinkend, zerhackt, mit Schleim. Ausschließlich Haferschleim, 720 ccm.

4. VIII. Zahlreiche diarrhöische Entleerungen, Kind matt, welk, etwas verfallen, Urin 0, 840 Schleim.

5. VIII. Massenhaft dünnflüssige Entleerungen, sehr matt.

7. VIII. Gesicht leicht gedunsen. Sonst kein Ödem, Urin 0.

8. VIII. Hand und Fußrücken leicht ödematös.

9. VIII. Gesicht gedunsen, an Beinen und Handrücken leichtes Ödem. Im Laufe des Tages nehmen die Ödeme zusehends zu, am Mittag allgemeiner Hydrops.

Körperhaut überall teigig eindrückbar. Gesicht besonders stark geschwollen. Urin 0.

10. VIII. 3 mal 140 g Haferschleim, 3 mal 140 g Milch mit Wasser.
11. VIII. Viel Urin, noch immer starker Hydrops.
12. VIII. Ödem scheint etwas geringer geworden zu sein, viel Urin.
13. VIII. Verfall, Exitus.

Die ausführliche Wiedergabe dieses Falles, dessen Ernährungstherapie übrigens den Widerspruch des Pädiaters herausfordert, zeigt, daß die Wassersucht eben nicht ausschließlich Folge des einseitigen und unzweckmäßigen Nahrungsangebotes ist, sondern wie der dem Ödem zugrunde liegende Nährschaden selbst, ein Produkt verschiedener Faktoren, von denen Salge die Konstitution, das Lebensalter und den Ernährungszustand, in dem sich das Kind bei Beginn der Mehlernährung befindet, heraushebt. Je minderwertiger die Konstitution, je mehr sie sich vom Anbeginn jenem Typus nähert, den Czerny-Keller als hydropischen beschrieben haben, je jünger das Lebensalter und je tiefgreifender eine vorangegangene Ernährungsstörung oder parenterale Erkrankung die Körperverfassung verändert hat, desto rascher entwickelt sich bei entsprechender Nahrungsgestaltung der Mehlnährschaden und mit ihm die Bereitschaft zur Ödembildung.

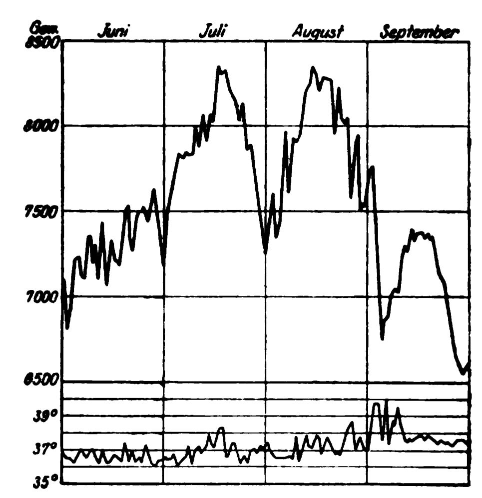
In diesem Sinne hat die Empirie eine Reihe krankhafter Zustände kennen gelehrt, bei denen schon geringfügige Korrelationsverschiebungen zugunsten der Kohlenhydrate oder der Salze in der Nahrung Wassersucht hervorrufen kann. Der Einfluß des „Zustandes“ kann so groß sein, daß ohne jeglichen alimentären Reiz bei qualitativ einwandfrei zusammengesetzter Nahrung, ja sogar bei natürlicher Ernährung (Peiser) Ödem eintritt. Eine solche Ödembereitschaft findet man:

1. bei Dekomposition (Atrophie),
2. bei frühgeborenen und debilen Neugeborenen,
3. bei Inanition,
4. bei Infektion,
5. bei Tetanie,
6. bei schweren Anämien und Morbus Barlow,
7. bei exsudativer Diathese (?),
8. bei hydropischen Konstitutionen.

So verschieden die angeführten Zustände sind, die eine Disposition zum Ödem bedingen, als ihnen gemeinsam darf eine entweder angeborene oder erworbene krankhafte Veränderung der Körperbeschaffenheit bzw. der Gewebe gelten. Als Paradigma solcher pathologischer Körperzusammensetzung gilt mit Recht die Dekomposition (Kurve 2). Wenn Finkelstein das Ödem geradezu als „pathognomonisches, diagnostisch verwertbares Symptom für das Dekompositionsstadium“ anspricht, so kann man wohl, ohne zu viel zu sagen, diese Auffassung auch auf die Gruppe der frühgeborenen oder debilen und der an Inanition leidenden Kinder ausdehnen, denn eine Reihe klinischer Veränderungen, z. B. die Untertemperatur, die Empfindlichkeit gegen kurzdauernde Nahrungsentziehung, die Toleranzschwäche, die Widerstandslosigkeit gegen In-

fekte, findet sich bei jedem Vertreter dieser Gruppe und spricht für eine gleichsinnige Änderung in der Qualität der Zelle.

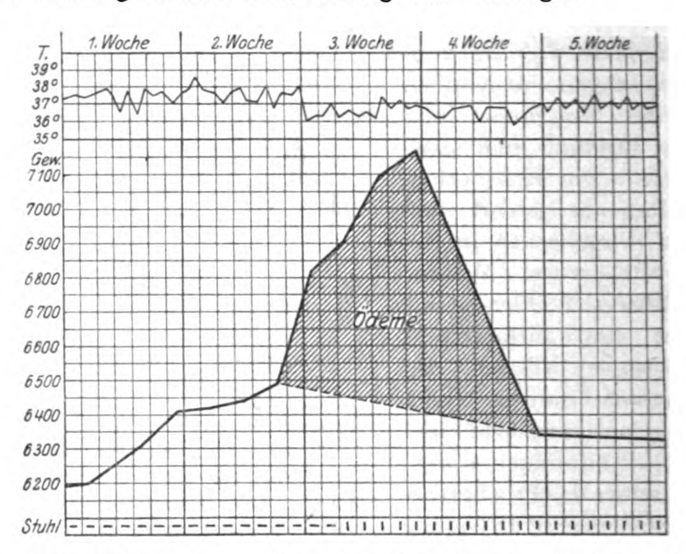
Schwieriger ist es, die Ödembereitschaft bei den übrigen recht wesensverschiedenen Affektionen auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen.



Kurve 2. Gewichtskurve eines $2^1/_2$ jährigen Knaben mit chronischer Verdauungsinsuffizienz und Hypertrophie. Dreimal Scheinanwuchs und Reversion durch alimentäre Ödeme (speziell entstanden auf salzhaltige Fleischbrühe). (Nach Tobler.)

Im Verlaufe von infektiösen Erkrankungen, namentlich schwächlicher Säuglinge, sind ödematöse Zustände kein seltenes Ereignis. Die Kriegserfahrungen haben uns gelehrt, daß auch beim Erwachsenen im Gefolge von Rekurrens, Malaria, Fünftagefieber sich Ödeme ohne Beteiligung des Zirkulationssystems einstellen können. Da die ödematösen Kranken häufig gleichzeitig unterernährte und kachektische Individuen waren, ist nicht immer leicht abgrenzbar, ob die Ödeme auf Rechnung des Infektes oder einer Ernährungsstörung des Gewebes durch Unterernährung kommen. Am schwierigsten ist diese Entscheidung bei der Ruhr, weil hier stets infektiöse und alimentäre Schädigungen durch einseitige Ernährung, Mehlsuppenkost, ineinandergreifen. F. Meyer beobachtete bei leichten Ruhrerkrankungen in 2 Proz., bei mittelschweren in 1 Proz. und bei schwersten in 12 Proz. der Fälle Ödeme. Die größere Häufigkeit des Ödems in schweren Fällen legt den Schluß nahe, daß die Ödeme, entsprechend der Auffassung von Rumpel und Knack, nicht von der Ernährungsweise, sondern von dem Infekt als solchem abhängig sind. Wie bedeutsam aber auch die Rolle der Ernährungsweise ist, dafür sprechen Beobachtungen, die ich bei derselben Ruhrepidemie und unter gleicher Diät — kalorisch ausreichende Eiweißkost — bei gut ernährten Soldaten einerseits und bei unterernährten Kranken der Zivilbevölkerung Polens andererseits beobachtete. Bei jenen traten in 2 Proz. der Fälle Ödeme auf, bei diesen in 20 Proz. Bezüglich des zeitlichen Eintritts des Ödems bei der Ruhr sind zwei, vielleicht auch pathogenetisch verschiedene, Formen voneinander zu trennen. Die erste, die Frühform, entwickelt sich während der akuten Erkrankung in einer Zeit, in der das Gewicht noch stark abnimmt, die zweite, die Spätform, in der Rekonvaleszenz bei bereits beginnender Gewichtszunahme (Kurve 3). Die Frühform mag vielleicht auf die toxische Einwirkung des Ruhrgiftes, die Spätform auf alimentäre Noxen zurückzuführen sein. In jedem Falle scheint eine mangelhafte und einseitige

Kost vor oder während der Erkrankung von größerer Bedeutung für das Zustandekommen der Wassersucht zu sein als das Ruhrtoxin, dem freilich ebenfalls ein wirksamer Einfluß auf die Entstehung der Ödeme nicht abzusprechen ist. Auf die häufige Kombination von Ödem und Ruhr bei Kindern hat Göppert jüngst hingewiesen, und ich kann auf Grund eigener Erfahrungen diese Beobachtung nur bestätigen.



Kurve 3. Gewichtskurve eines ruhrkranken Erwachsenen. Spätform des Ödems im Verlaufe der Rekonvaleszenz. Spontane Entwässerung ohne Behandlung.

Im frühen Kindesalter wirkt außerdem eine Reihe von infektiösen Erkrankungen als Schrittmacher ödematöser Zustände, so Scharlach (ohne Nephritis), Pneumonie, Masern, Varizellen. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich dabei freilich um Individuen, deren Gesamtkonstitution schon vor der Erkrankung oder während derselben schwer geschädigt ist.

Auch im Gefolge von Allgemeinerkrankungen nicht infektiöser Art, wie Morbus Barlow, schwerer Anämie, Tetanie, treten gelegentlich subakute und chronische Ödemformen auf. Durch ihre Hartnäckigkeit zeichnen sich die Hydropsien bei der spasmophilen Diathese aus, die meist auf Hand und Fußrücken sowie Unterschenkel beschränkt bleiben, in seltneren Fällen aber sich auf das gesamte Unterhautzellgewebe ausdehnen können. Das Ödem bei Tetanie scheint eine viel weitere Verbreitung zu haben, als man bisher geglaubt hat. Es beschränkt sich keineswegs auf Fälle mit Karpopedalspasmen, bei denen man den Austritt von Ödem auf die durch den Krampfzustand der Muskeln bedingte Stauung in den Blut- und Lymphkapillaren (Lederer) zurückgeführt hat, sondern es findet sich sehr häufig als Unterschenkelödem, wenn tonische Krämpfe ganz fehlen. Eine allgemeine Störung des Wasserhaushaltes im Sinne erhöhter Ödembereitschaft scheint zu den Charakteristika der Spasmophilie zu gehören. Vielleicht wird so der Befund Arons zu erklären sein, daß bei gleicher Form der Unter-

ernährung von drei spasmophilen Säuglingen zwei deutlich eine Wasserretention, verminderte Wasserabgabe im Urin und entsprechend geringere Abnahme des Körpergewichts erkennen ließen, dabei aber eine ungleich große Menge von Salzen und stickstoffhaltigen Produkten im Urin ausschieden.

Von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung des Ödems, gewissermaßen dessen letzte Ursache, ist in jedem Falle die primäre Veranlagung des kindlichen Organismus. Es gilt auch hier, wie überall in der Pathologie, das Gesetz, daß die Krankheit als Funktion der Prädisposition und des krankmachenden Reizes zu betrachten ist. Mathematisch findet dieses Gesetz in der Gottstein-Martiusschen Formel $\frac{C}{p}$ seinen Ausdruck, wobei C die Konstitutionskraft und p den pathogenen Reiz bezeichnet. Störung und Krankheit treten ein, wenn einerseits der Reiz p eine gewisse Größe überschreitet (z. B. beim alimentären Ödem) oder wenn andererseits die konstitutionelle Widerstandskraft unter der normalen Höhe C liegt. Auf den vorliegenden Fall angewendet könnte man sich vorstellen, daß das Ödem auch ohne jede äußere Schädlichkeit infolge einer besonderen Anlage, einer angeborenen Abartung, in bezug auf die Wasserfixation des Gewebes zustande kommt. Es gibt in der Tat „hydropische" Konstitutionen (Czerny), die ohne exogene Schädigung eine Neigung zur Wasserstapelung im Gewebe besitzen. Ob die exsudative Diathese als solche auch eine Disposition zum Ödem schafft, scheint mir noch nicht erwiesen. Für eine Ödembereitschaft der exsudativ diathetischen Kinder spricht eine vergleichende Untersuchungsreihe Freunds: Auf eine künstlich zusammengesetzte Nahrung (35 g Mondamin, 30 g Butter, 10 g Nutrose, 40 g Milchzucker, 3 g Kochsalz) reagierten 3 Ekzemkinder mit starker Gewichtszunahme und Hydrops, während die Kontrollkinder (normale und ernährungsgestörte) ohne Ödembildung nur um ein Geringes zunahmen. So interessant diese Versuchsergebnisse Freunds sind, die geringe Zahl der Beobachtungen mahnt zur Vorsicht in der Deutung des Resultats, zumal die Möglichkeit nicht auszuschließen ist, daß eine bezüglich der Mineralstoffe so einseitig zusammengesetzte (lediglich Kochsalz) und von der natürlichen Beschaffenheit so entfernte Nahrungszusammensetzung, vielleicht auch bei normal konstituierten Kindern Hydrops erzeugt hätte. A priori macht die Labilität im Wasserhaushalt, die Czerny bei exsudativer Diathese vermutet und Lederer an Einzelbeispielen bewiesen hat, es wahrscheinlich, daß exsudativ diathetische Kinder bisweilen eine Ödembereitschaft aufweisen.

III. Das Präödem.

Bisher wurde lediglich das manifeste klinische Ödem behandelt. Wer aber die Krankheitsgeschichte dieser Ödemkinder rückwärts verfolgt, erkennt, daß das „klinische Ödem" (Krasnogorski) nur das letzte Glied einer Kette von pathologischen Vorgängen im Wasserhaus-

halt ist, deren Analyse die Pathogenese des Hydrops in mancher Richtung zu erhellen geeignet ist.

Auch das Brightsche Ödem setzt bekanntlich nicht ganz unvorbereitet ein. Nach Widal vollzieht sich die Hydratation im allgemeinen in zwei Zeiten, zuerst in Form tiefer Einlagerungen, unbemerkbar für Auge und Gefühl, danach in Gestalt der subcutanen, leicht wahrnehmbaren Ödeme. Zwischen dem normalen Wassergehalt eines Brightschen Nierenkranken, der noch nicht ödematös ist, und jener pathologischen Hydratation, die sich im Ödem kundgibt, steht eine unter der Schwelle klinischer Wahrnehmbarkeit bleibende Wasseranreicherung des Körpers, die Widal und Javal als „Präödem" bezeichnet haben. Bis zu 6 kg kann diese Wasseranreicherung gehen, ehe sie als Ödem nachweisbar wird.

Der gesunde Säugling von guter Konstitution setzt Tag für Tag Wasser, anorganische und organische Stoffe in erstaunlich bestimmter und gleichbleibender Größenanordnung an. Der regelmäßige und harmonische Anbau findet seinen Ausdruck in der bekannten, fast „parabolischen" Gewichtskurve, wie sie die tägliche Wägung des Brustkindes zur selben Tageszeit ergibt. Wenn auch ein ähnliches Gleichmaß des Ansatzes beim Flaschenkind seltener ist, so trifft man doch oft auch bei erfolgreicher künstlicher Ernährung das gleiche Kurvenbild. Häufigere Wägungen innerhalb 24 Stunden, z. B. im Zwischenraum von 4 Stunden, die von Camerer sen., Schloß, Tobler angestellt wurden, ergaben als natürliche Folge der Gewichtsveränderungen durch Urin-, Stuhlentleerung usw. ein wellenförmig verlaufendes Kurvenbild. Auch dieser Wellentypus des Gesunden bot trotz aller äußeren Einflüsse einen auffallend gleichartigen Rythmus und zeigte sowohl nach der positiven wie nach der negativen Seite eine geringe Schwankungsbreite.

Die Regelmäßigkeit des Anwuchses ist um so bewundernswerter, als 60 Proz. des Anwuchses, also von einem täglichen Ansatz von 30 g 18 g auf Wasser kommt, und täglich große Wassermengen den Säuglingsorganismus durchfluten; auf 1 kg des Erwachsenen kommt im Tag eine Aufnahme von 35 g, auf 1 kg Säugling von 140 bis 150 g Wasser.

Den Wasserzuwachs sprechen Czerny und Klotz geradezu als das beherrschende Moment in der Säuglingsperiode an. „Das rapide Wachstum im ersten Lebensjahr unterscheidet sich ganz wesentlich von dem langsamen im späteren Leben. Das erstere erfolgt hauptsächlich auf Kosten des angeborenen Körperbestandes unter vorwiegendem Wasseransatz, das letztere und der Aufbau neuer Körpermasse mit Ausnutzung des in der Nahrung zugeführten Materials." Damit wäre also das Wachstum des Säuglings dem der Pflanzen gleichgesetzt. Daß diese Analogie mit dem Wachstum der Pflanzen indes zu weit geht, hat Eckert in mühevollen Experimenten an Hunden erwiesen. Besteht auch die Körpergewichtszunahme des wachsenden Organismus im wesentlichen aus Wasser, so erfolgt doch der Wasserzuwachs stets im bestimmten Verhältnis zum Eiweißansatz und läßt während des Wachstums keine Vermehrung sondern eine Verminderung erkennen.

Tabelle nach Eckert. Hund N.

	100 g fett- und aschefrei gedachter Tierkörper enthalten H_2O	Wievielfaches Geburtsgewicht	Auf 1 g N kommen wieviel H_2O
I	84,3	1	41.0
II	84,7	$2^1/_2$	35,8
III	84,2	4	38,3
	Ende der normalen Säugeperiode.		
IV	80,0	$4^1/_2$	28,9
V	82,7	$6^1/_2$	35,0
VI	80,5	11	30,1

Nichtsdestoweniger darf wie bei der Pflanze so auch bei dem wachsenden tierischen Organismus das Wasser als „primum movens" des Wachstums bezeichnet werden. Während aber im Pflanzenwachstum das Wasser „ohne durch den Prozeß der Assimilation hindurchzugehen, sich wenig oder gänzlich unverändert direkt durch Massenaddition an der Volumenzunahme des Organismus beteiligt" (Schaper), also Wachstum durch direkte Imbibition von Wasser stattfindet, folgt der Wasserretention beim Säugling entweder sofort oder nach kurzer Zeit eine Retention organischen und unorganischen Baumaterials zur Konstruktion neuer Zellverbände. Nicht um passive Imbibition des Organismus mit Wasser, sondern um höchst aktive Fixation und Organisation des Wassers handelt es sich beim wachsenden Säugling. Die Verankerung des Wassers durch die Zelle entscheidet geradezu über die Qualität des Anwuchses, oder mit anderen Worten: je fester die Wasserbindung, desto widerstandsfähiger und stabiler der Körperaufbau (vgl. später). Leider stehen uns bisher nur verhältnismäßig grobe und unvollkommene klinische Merkmale zur Verfügung, um uns über die Festigkeit der Wasserbindung zu orientieren. Einen solchen Gradmesser für den Wasserstand im Organismus liefert der Turgor der Gewebe, insbesondere der Haut, und der Tonus der Muskulatur. Der normale Zellturgor ist bekanntlich durch die Avidität bedingt, mit der die Gewebszellen Wasser aus ihrer Umgebung anzuziehen vermögen. Wie ein weicher, an einem Ende abgeschlossener Gummischlauch, in den man Luft einpumpt, sich streckt und straff wird, so erlangen die Pflanzenteile ihre Festigkeit, indem die gelösten Stoffe gleich der Luft auf die umschließenden, dehnbaren und semipermeablen Wandungen ihren Druck ausüben (Pfeffer). Der Turgordruck verleiht der Pflanze, solange sie ohne festes Stützgerüst ist, Stellung und Haltung. Sinkt der Turgordruck infolge von Wassermangel oder Durchlässigkeit der Plasmahäute, dann verliert die Pflanze die Fähigkeit der Bewahrung ihrer äußeren Gestaltung, sie welkt. Ganz in gleicher Weise gibt der in den richtigen Grenzen sich haltende Zellturgor der zarten tierischen Gewebszelle jenen Grad von Widerstandsfähigkeit und Prallheit, der die Haut elastisch und den Muskel tragfähig macht (Czerny). Die Elastizität der äußeren Bedeckungen, der Spannungsgrad der Muskulatur, erkennbar durch Betasten der betreffenden Gewebe, geben demnach

über die Turgeszenz Aufschluß. Wassermangel in den Geweben äußert sich in Verlust der Elastizität sowohl als des Turgors, Wasserüberfluß in dem Stadium des Präödems in einer Verminderung der Hautelastizität, aber in einer Steigerung von Turgor und Tonus. Abnorme Art der Wasserfixation kann sich bisweilen in einer Hypertonie des Muskelgewebes kennzeichnen. Ob indes die Wasserverankerung in der Zelle locker oder fest ist, darüber geben weder Turgor noch Tonus sichere Auskunft, erst Belastungsproben des kindlichen Organismus lassen die Qualität der Wasserbindung erkennen.

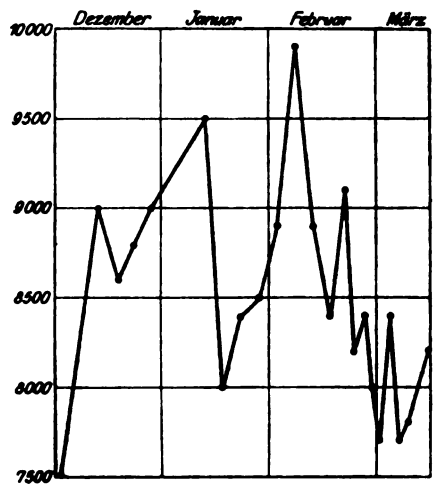
Die Belastungsprobe kann als eine Art funktioneller Diagnostik ad hoc angestellt werden, dadurch daß man nach Finkelsteins Vorgang die hydropigenen Nährstoffe Kohlenhydrat und Salze auf einige Tage aus der Nahrung ausschaltet, oder daß man, wie es aus therapeutischen Gründen oft indiziert ist, eine 24stündige Teediät verordnet. Auf die Ausschaltung wasserspeichernder Nahrungsbestandteile reagiert der gesunde Säugling bekanntlich mit einer mäßigen Gewichtsabnahme von 2 bis 4 Tagen, der bald ein Stillstand des Körpergewichts folgt. Nur jener Wasserüberschuß, der sich frei zirkulierend oder sonst verfügbar findet, kommt zur Ausscheidung; im übrigen hält der Organismus zähe an seinem organisierten Wasserbestand fest. Die 24stündige Teediät zeitigt beim gut aufgebauten Säugling geringfügige Gewichtsabnahme. Das gleiche Verhalten des Körpergewichts beobachtet man bei ungewollten Belastungsproben, die Ernährungsstörungen oder infektiöse Erkrankungen parenteraler Natur dem Organismus auferlegen. Wenn es sich nicht um Schäden handelt, die auch das widerstandsfähigste Zellgebäude einreißen, wird sie der gesunde Säugling mit fester Wasserverbindung nur unter vorübergehender geringfügiger Gewichtsabnahme, id est Wasserverlust, überwinden. Stetigkeit in der Größe des Wasseransatzes zu normalen Zeiten, Stabilität des einmal retinierten Wassers, zu Zeiten irgendwelcher Störungen des Betriebes, mögen sie von der Ernährung ausgehen oder außerhalb der Ernährungssphäre liegen, sind Charakteristika des gesunden und wohlkonstituierten Säuglings.

Von diesem Bild des physiologischen Wasserhaushalts weicht das des pathologischen bedeutsam ab. Unter scheinbar harmlosen Symptomen entwickelt sich die Störung und führt im fließenden Übergang über zwei Vorstadien, die nur graduell voneinander unterschieden sind, bis zur schwersten Alteration des Wasserstoffwechsels, die im Ödem klinisch in die Erscheinung tritt.

Das erste Stadium umfaßt — wir folgen darin einer Einteilung Krasnogorskis — eine Gruppe von anscheinend gesunden Kindern, bei der ohne pathologische Erscheinungen von seiten des Magendarmkanals und bei kalorisch ausreichender Ernährung entweder die Gewichtszunahme ausbleibt, oder nur unter großen Schwankungen bis 100/200 g pro Tag erfolgt. Bei Zufuhr von kohlenhydrat- oder salzreicher Kost können diese Schwankungen progressiver oder regressiver Art noch größer sein. Die tägliche Gewinn- und Verlustgröße des Körpergewichts läßt keinen anderen Schluß zu, als daß das Körper-

;ewebe bald größere Mengen Wasser stapelt, bald wieder abgibt. Entprechend den Wasserschwankungen wechselt die Turgeszenz; Zeiten, a denen Turgor und Tonus das normale Maß überschreiten, folgen .ndere, in denen unelastische Weichheit und Nachgiebigkeit der Haut owie Schlaffheit des muskulären Widerstandes eine Senkung des Wasserpiegels kundtun. Die Labilität der Wasserbindung äußert sich bei len vorher angeführten Belastungsproben in stärkeren Gewichtseinußen.

Das zweite Stadium bildet bereits die Brücke zum Ödem. Durch inseitig kohlenhydratreich zusammengesetzte Nährgemische kommt vohl noch ein zahlenmäßig befriedigender, bisweilen sogar ein überormaler Gewichtsanstieg zustande, aber die Gesamtverfassung des Kindes warnt bereits davor, den Gewichtsansatz als echten Körpergewebsanbau anzusehen. Infolge von Belastungen durch geringügige Infekte, vorübergehende Nahrungsentziehung, Kohlenhylratverminderung usw., aber auch hne jede nachweisbare exogene Schädigung kann der erzielte Gewinn von Wochen in wenigen Tagen verloren gehen. (Kurve 4.)



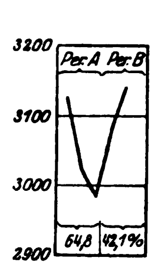
Kurve 4. Scheinanwuchs und Reversion ohne klinisches Ödem bei einem Kind mit schwerer Verdauungsinsuffizenz.

Nicht besser ist dieses Stadium, das Finkelstein als „kaschierte Dekomposition" bezeichnet, zu charakterisieren als mit den Worten Finkelsteins: „Noch ist die Gewichtsvermehrung möglich, aber die großen Schwankungen der Kurve, die Beschaffenheit des Kindes selbst legen Zeugnis davon ab, daß nunmehr auch die Bildung eines normalen Ansatzes mehr und mehr unmöglich wird. Was jetzt noch wägbare Zunahme macht, sinkt seiner Qualität nach mehr und mehr zur wertlosen ödemartigen Imbibition, die der Körper auf geringe Anläße hin wieder fahren läßt."

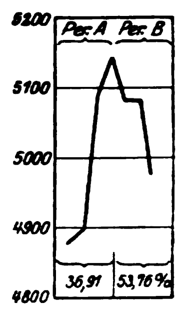
Für diesen Pseudoansatz hat Schloß den Namen Scheinanwuchs, Krasnogorski latentes Ödem vorgeschlagen; als Reversion bezeichnete Schloß den auf den Scheinansatz folgenden Zusammenbruch.

Daß dieser Scheinanwuchs nach seiner chemischen Zusammensetzung von der Norm abweicht und einen übergroßen Wassergehalt aufweist, wurde auf dem Wege des Stoffwechselversuches wahrscheinlich gemacht Freund stellte zunächst fest, daß ungewöhnlich große Gewichtszunahmen einhergingen mit einer Senkung der Wasserausscheidung im Urin (vgl. Kurven 5a und 5b), eine Beobachtung, die seitdem oft bestätigt wurde. Das Plus an Wasser, das durch diese Senkung der Diurese zur Verfügung

steht, könnte allerdings durch eine Vermehrung der Perspiratio insensibilis ausgeglichen werden. Tatsächlich scheint es dabei nach indirekter Berechnung — umfassende Respirationsuntersuchungen stehen noch aus — eher zu einer Verminderung als zu einer Vermehrung der Perspiratio zu kommen. Der Schluß, daß das so eingesparte Wasser zur Bildung des Ansatzes Verwendung findet, ist also wohl berechtigt. Durch einen zweifachen Indizienbeweis versuchte Freund diesen Schluß zu erhärten.



Kurve 5 a. Der Gewichtssenkung entspricht eine Urinausscheidung von 64,8 Proz. der Einfuhr. Der Gewichtszunahme eine solche von 42,1 Proz.



Kurve 5 b. Der Gewichtszunahme entspricht eine Urinausscheidung von 36,91 Proz. der Einfuhr. Der Gewichtsabnahme eine solche von 53,76 Proz.

Unter physiologischen Verhältnissen, insbesondere beim gesunden Brustkind, besteht nach Freunds Zusammenstellung aus der Literatur eine ziemlich gute Übereinstimmung zwischen Körpergewichtszunahme und rechnerisch gefundenem Eiweißansatz. Die Verhältniszahlen beider bewegen sich um 1.

Brustkinder	Zunahme	N-Ret. p. d.	Berechneter Körperfleischansatz	Verhältnis zwischen Körperzunahme und berechnetem Körperfleischansatz
Michel III	+ 37,5	1,1	33,0	0,892
Keller VIII	+ 28	0,8433	25,1	0,9
Michel V	+ 38	1,34	40,0	1,05

Bei den starken Gewichtszunahmen, die schon a priori einen Wasseransatz wahrscheinlich machen, ist die Übereinstimmung zwischen berechnetem Fleischansatz und der Gewichtszunahme gestört, der Quotient beider sinkt tief unter die Normalzahl Eins. Z. B.

Kind Kreisel				
Per B	+ 86,7	0,659	19,67	0,22[illegible]
Kind Günther				
Per A	+ 66,25	0,472	14,08	0,21[illegible]

Die gleiche Disproportionalität zwischen errechnetem Fleischansatz und erreichter Gewichtszunahme findet sich auch bei jenen Steigerungen

les Körpergewichts, die durch Kochsalzdarreichung verursacht sind. Zwei Beispiele von Schloß (Jahrbuch für Kinderheilkunde 71, 1910) eien angeführt.

Versuch 1	+ 210 g	1,235	35,0	**0,17**
Versuch 2	+ 167 g	1,159	33,0	**0,2**

Aus der Erniedrigung des Quotienten von Fleischansatz und Gewichtszunahme darf man mit großer Wahrscheinlichkeit schließen, daß Wasser für das Manko an Eiweiß eingetreten ist.

Einen weiteren Maßstab zur Charakterisierung der Minderwertigkeit solchen Ansatzes glaubte Freund in der Höhe der Chlorretention gefunden zu haben, wobei er voraussetzte, daß Chlor- und Wasserretention parallel gingen. Wieweit diese Voraussetzung berechtigt ist, soll später Gegenstand der Erörterung sein. Nach Freunds Annahme mußte die Chlorretention um so größer sein, je stärker das Mißverhältnis zwischen Körpergewichtszunahme und Muskelansatz*) ist, je mehr die Größe der Gewichtszunahme die des Fleischansatzes überragt. Zwei Beispiele, die die Freundsche Voraussetzung bestätigen, sollen angeführt werden: Starke Gewichtszunahme trifft bei ihnen zusammen mit besonders hoher Chlorretention.

	Tgl. Zunahme	Berechneter Körperfleischansatz	Verhältnis zw. beiden	Tgl. N-Ret.	Tgl. NaCl-Ret.
Kreisel Per B	86,7	19,67	0,2268	0,659	0,322
Günther Per A	66,25	14,08	0,2125	0,472	0,772

Schon Freund blieb es nicht verborgen, daß sich der Ausfall der Stoffwechselversuche nicht immer seiner Regel fügte, ja, eines seiner Versuchskinder (Wutke) sprach aller Erwartung Hohn, indem es während einer Periode der Gewichtsabnahme Cl zurückhielt, und während einer darauf folgenden Periode der Gewichtszunahme Cl vom Bestand abgab.

Kind Wutke.

	Ernährung	Gewichtsschwankung in 2 Tagen g	NaCl-Zufuhr	NaCl-Urin	NaCl-Kot	NaCl-Bilanz
Per. A	1/3 Milch und Zucker	− 85	0,771	0,483	0,126	+ 0,161
Per. B	Malzsuppe	+ 155	0,605	0,608	0,167	− 0,17

Bereits in diesen ersten Versuchen, die die Beziehungen zwischen Wasser- und Salzhaushalt zu erhellen anstrebten, zeigt sich, daß von

*) Auch bei abnorm geringen Zunahmen vermutete Freund, daß eine Anreicherung des Wassers und Chlors unter gleichzeitiger Fetteinschmelzung stattfände. Die Zahlen, auf die er die Beweisführung stützt, fordern zur Kritik heraus, auf sie einzugehen, ist indes hier nicht der Ort.

einer absolut gesetzmäßigen Verknüpfung zwischen Wasser- und Kochsalzretention bzw. Abgabe nicht gesprochen werden darf, ein Punkt, auf den noch ausführlicher zurückgekommen werden muß.

Klinik und Stoffwechselversuch führen also auf verschiedenem Wege zu dem gleichen Ergebnis, daß unter bestimmten Bedingungen, wie sie vorher skizziert wurden, schon lange bevor es zum klinischen Ödem kommt, ein von der Norm abweichendes Körpergewebe aufgebaut wird, ein Gewebe, das durch seinen pathologischen Wasserreichtum charakterisiert ist. Vielleicht bietet die Methode der Bestimmung von Körpervolumen und Körperdichte, die jüngst v. Pfaundler angegeben hat, bald die Möglichkeit einer exakten Feststellung der Veränderungen des Körpergewebes.

So berechtigt auch eine einheitliche Betrachtungsweise dieses latenten und des klinischen Ödems für die pathogenetische Fragestellung ist, ein bedeutsamer Unterschied zwischen beiden klafft und darf nicht verschleiert werden. In den Vorstadien des Ödems ist zwar der normale korrelative Aufbau des Körpers einer pathologischen diskorrelativen Vermehrung der Körperbestandteile unter vorzugsweiser Anlagerung von Wasser gewichen, aber das Gewebe ist noch immer imstande, dieses Wasserplus in seinen physiologischen Depots unterzubringen und festzuhalten. Erst mit dem Eintritt des klinischen Ödems wird das nicht mehr möglich und das Wasser tritt in nicht assimiliertem Zustand in und zwischen die Gewebe. Inwieweit die Berechtigung vorliegt, das klinische Ödem als graduelle Steigerung derselben pathologischen Vorgänge, die dem Präödem zugrunde liegen, anzunehmen, soll später ausführlich erörtert werden. Die klinische Beobachtung des fließenden Übergangs von Präödem zu Ödem gibt die Berechtigung zu einer gemeinsamen Behandlung der pathologischen Hydratation, wie sie sich im latenten und klinischen Ödem kundgibt.

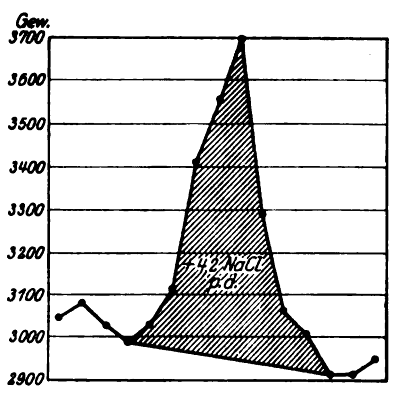
IV. Die Beziehungen der einzelnen Nährstoffgruppen zum Wasserhaushalt.

Wie schon die einfache klinische Beobachtung gelehrt hat, sind es bestimmte Nährstoffgruppen, die vor andern die Bedingungen zur physiologischen und pathologischen Wasseranreicherung des Organismus liefern. Es soll daher die Wirkung der einzelnen Nahrungskomponenten auf den Wasserhaushalt ausführlicher besprochen werden, insoweit der Effekt eines einzelnen Nährstoffs innerhalb eines Nahrungsverbandes überhaupt zu verfolgen möglich ist. In der üblichen Nahrung des Säuglings kann man in bezug auf ihre Wirkung auf den Wasserhaushalt drei verschiedene Nährstoffgruppen unterscheiden: 1. Nahrungsbestandteile, die die Wasserbindung und Speicherung im Organismus begünstigen. 2. Nahrungsbestandteile, die die Wasserspeicherung nicht nachweislich berühren. 3. Nahrungsbestandteile, die die Wasserspeicherung hemmen.

Die Salze.

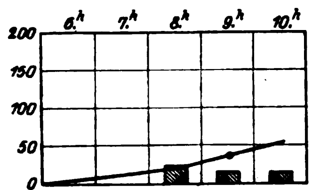
Die engsten Beziehungen zum Wasserhaushalt besitzen, wie schon lange bekannt, die Salze und von diesen das Kochsalz. Größere Kochsalzzulagen bewirken beim jungen Säugling in der Regel Wasserretention und oft darüber hinaus Ödem. (Kurve 6.)

Sehr deutlich tritt diese Retention des Wassers nach Kochsalzgaben in die Erscheinung, wenn man die 4stündliche Wasserausscheidung eines Säuglings nach Zufuhr physiologischer NaCl-Lösung (nüchtern dargereicht) mit der nach Zufuhr von destilliertem Wasser vergleicht. Der Strauß-Volhardsche Wasserversuch ergab im ersten Falle während der 4stündigen Versuchsdauer äußerst spärliche Ausscheidung von Urin, im zweiten fast restlose Ausscheidung des eingeführten Wassers. (Kurven 7 I bis IV.)*)

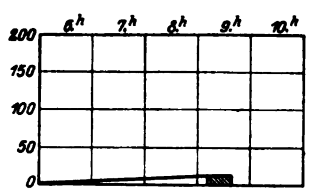


Kurve 6. Eintritt eines Ödems beim jungen Säugling nach Zufügung von 4,2 g NaCl pro Tag zur Nahrung. Sofortige Entwässerung bei Aussetzen des NaCl.

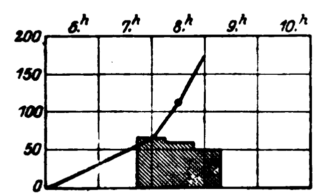
Lange bevor durch die Arbeiten von Widal und Strauß über die Bedeutung des Kochsalzes bei dem Brightschen Ödem das Interesse der Kliniker erwacht war, hat 1850 Falck in einem exakt durchgeführten Selbstversuch sich eingehend mit der Wirkung des Kochsalzes auf den Wasserumsatz beschäftigt und nicht viel später erschienen Karl Voits mustergültige Untersuchungen über das gleiche Problem.



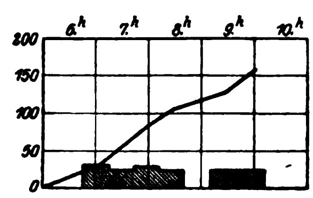
Kurve 7 I. Vierstündige Urinausscheidung nach Aufnahme von 200 g physiologischer NaCl-Lösung.



Kurve 7 III. Vierstündige Urinausscheidung nach Aufnahme von 200 g physiologischer NaCl-Lösung.



Kurve 7 II. Vierstündige Urinausscheidung nach Aufnahme von 200 g destill. Wassers.



Kurve 7 IV. Vierstündige Urinausscheidung nach Aufnahme von 200 g destill. Wassers.

*) Die Reaktion auf Salz + Wasser entspricht derjenigen des ödemkranken Erwachsenen (Schittenhelm und Schlecht).

Eine lange Reihe von Autoren, von Limbeck, Münzer, Belli, Magnus usw., (Literatur bei L. F. Meyer und S. Cohn) haben seitdem den Einfluß der Kochsalzdarreichung auf Tier und Mensch studiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen waren zwiespältig. Auf der einen Seite galt das Kochsalz als diuretisch wirkend und gewichtsvermindernd, auf der andern Seite als Oligurie erzeugend, wasserspeichernd und gewichtsvermehrend. Grüner suchte in diese widerspruchsvollen Resultate gesetzmäßige Ordnung zu bringen dadurch, daß er eine prinzipiell verschiedene Wirkung des Kochsalzes bei Menschen (Retention) und beim Tier (Diurese) vermutete. Eine solche Annahme hat nach allgemeinen biologischen Erfahrungen aber nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich. Es gelang denn auch durch Sichtung der in der Literatur niedergelegten Beobachtung, diesen Widerspruch in den Versuchsergebnissen befriedigender aufzuklären. Nicht eine prinzipielle Verschiedenheit in der Reaktion von Tier und Mensch auf eingeführtes Kochsalz entscheidet über das Schicksal des NaCl im Körper, sondern die Bedingungen, unter denen das Kochsalz dargereicht wird. Normale Ausscheidungsfähigkeit des renalen Systems und normaler Gewebszustand vorausgesetzt, wird die Salzwirkung von drei Faktoren ausschlaggebend beeinflußt:

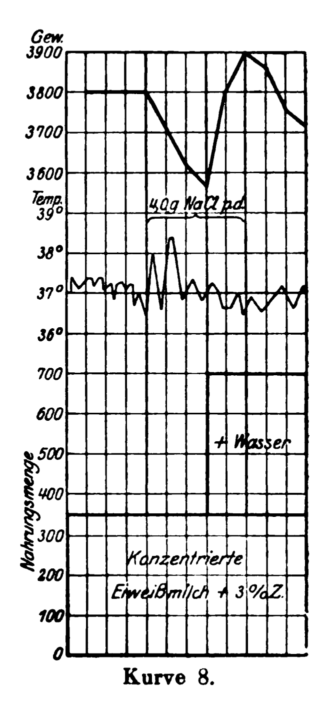
1. von der Menge des dargereichten Salzes,
2. von dem zu Beginn der Salzdarreichung vorhandenen Salzbestand des Körpers (vorhergehende salzreiche oder salzarme Ernährung),
3. von der jeweils mit dem Salz zugeführten Wassermenge.

Von diesen drei Faktoren hat die Wassermenge, die dem Organismus in der Nahrung zur Verfügung gestellt wird, den wichtigsten Einfluß auf die Reaktion nach Salzzulage. Nur bei gleichzeitiger Verabreichung genügend großer Wassermengen tritt die hydropigene Eigenschaft des Kochsalzes zutage, weil nur in diesem Fall der Organismus imstande ist, das Kochsalz ohne osmotische Störung in seinen Geweben zu deponieren. Bleibt die Wasserzufuhr unter einer gewissen Höhe, die eine unschädliche Anlagerung des Kochsalzes im Organismus nicht erlaubt, dann kommt es zur Abwehrreaktion, indem der Organismus durch verstärkte Diurese das Kochsalz, das sein physikalisches Gleichgewicht zu stören droht, ausstößt. Diese Umkehr von hydropigener zu diuretischer Wirkung tritt nach L. F. Meyer und Cohn gesetzmäßig ein, wenn der Wassergehalt der Nahrung auf die Hälfte des normalen verringert ist (75 g pro Kg Körpergewicht statt 150).

Als Beispiel einer derartigen paradoxen Salzreaktion sei folgende Beobachtung wiedergegeben: Ein mit konzentrierter Eiweißmilch, die den Kalorienbedarf des Kindes ganz, aber den Wasserbedarf nur zur Hälfte deckt, ernährtes Kind erhält täglich eine Zulage von 4 g Kochsalz, prompt erfolgt eine Gewichtsabnahme um 230 g; auf Zulage von Wasser bis zum normalen Bedarf tritt bei gleichbleibender Kochsalzzulage sofortige Gewichtszunahme um 330 g in zwei Tagen ein. (vgl. Kurve 8.)

Beim Säugling sind in der Regel die Vorbedingungen für eine wasserspeichernde Wirkung des NaCl erfüllt. Im Vergleich zum Er-

wachsenen pflegt die Kochsalzzulage beim Säugling recht groß zu sein, wird doch z. B. in der Heim-Johnschen Lösung ca. 1,0 bis 1,5 g NaCl pro kg Körpergewicht dargereicht. Der hydropigene Effekt des Kochsalzes beginnt bereits bei sehr viel niedrigeren Dosen, gelegentlich nach einer einmaligen Zulage von 0,5 bis 0,75 g, das sind pro kg noch nicht 0,2 g.



Kurve 8.

Wasser steht auf Anforderung des Gewebes stets reichlich zur Verfügung, denn im Säuglingsorganismus kann man direkt von einer Hochflut des Wassers infolge der flüssigen Form der aufgenommenen Nahrung sprechen. Gegenüber dem Salzgehalt der üblichen Nahrung ist das Wasserangebot besonders groß, es kommen auf 1 l Kuhmilch 0,82 Cl, 0,465 Na_2O, auf 1 l Frauenmilch 0,294 Cl und 0,16 Na_2O. Mit Recht hat Lederer von einer gewissen Diskrepanz zwischen den zugeführten großen Wasser- und kleinen Salzmengen gesprochen.

Dazu kommt noch der gegenüber dem älteren Kinde und Erwachsenen größere Bestand des Säuglings an Körperwasser, 66 bis 69 Proz. gegen 58 Proz. Auf 100 g fett- und aschefrei gedachten Körpers berechnete Eckert nach den in der Literatur vorliegenden Analysen folgende Trockensubstanzwerte:

6. Embryonalmonat	9,7	Trockensubstanz
7. „	14,0	„
8. „	16,7	„
Neugeboren	15,73	„
3 Monate alt	17,10	„
Erwachsener	23,44	„

Obgleich also die physiologischen Verhältnisse beim jungen Säugling für einen hydropigenen Effekt der Kochsalzzulage günstig liegen, bleibt doch die Frage offen, ob die Hydratation nach Kochsalzdarreichung, wie sie vorzugsweise im ersten Trimenon (Moro) eintritt, dadurch restlos erklärt wird. Die Tatsache, daß eine Wasserretention beim gesunden Säugling nach dem ersten Lebensvierteljahr auf Kochsalzzulage viel seltener ist, die Reaktion sich in dieser Zeit ebenso wie beim älteren Kind und Erwachsenen bereits häufiger, bisweilen nach vorübergehender Wasserretention, in gesteigerter Diurese äußert und ein Ödem seltener beobachtet wird, spricht dafür, daß die Abwehrreaktion des Säuglings im ersten Lebensvierteljahr aus vorläufig noch nicht durchsichtigen Gründen noch nicht auf der Höhe des späteren Lebens steht. Die Ursache dieser abgeschwächten Abwehrreaktion könnte entweder

ebenso wie beim Nierenkranken in einer verringerten Ausscheidung oder — was wahrscheinlicher ist — in einer vermehrten Adsorption des Salzes durch das Gewebe liegen. Noeggerath glaubt, daß die Empfindlichkeit der jugendlichen Gewebszelle diesen Unterschied hinlänglich begründet.

Immerhin kommen auch im jungen Säuglingsalter seltene Fälle vor, in denen Kochsalzzulage bei reichlichem Wasserangebot keine Hydratation, sondern verstärkte Diurese und Gewichtsabnahme auslöst. Nothmann hat diese Ausnahmen darauf zurückgeführt, daß die Salzzugabe eine Dünnflüssigkeit der Stühle hervorruft, die dem Organismus einen Teil des zur Retention erforderlichen Wassers entzieht. Indes auch ohne Durchfälle ist gelegentlich eine solche paradoxe Reaktion im ersten Trimenon zu beobachten. In einem Versuch von Schloß z. B. (4) wird Kochsalzzulage mit einer das Angebot übertreffenden Abgabe von Salz und erhöhter Wasserausscheidung beantwortet, ohne daß man weder hier noch in ähnlichen Fällen den Grund zur Ausnahme von der Regel angeben könnte. Gesetzmäßig tritt die Reversion der Salzwirkung von der hydropigenen zur diuretischen Wirkung, wie schon früher ausgeführt, ein, wenn der Wassergehalt der Nahrung unter ein gewisses Niveau sinkt.

Ähnlich dem NaCl kommt noch einer Reihe anderer Natriumsalze ein hydropigener Effekt zu (L. F. Meyer, Schloß, L. F. Meyer und S. Cohn). Und zwar wirken in aufsteigender Reihe NaI, NaBr Na_2HPO_4, $NaHCO_3$. Ceteris paribus bleibt stets NaCl das wasserspeichernde Salz kat exochen. Keines der anderen Salze erreicht an Sicherheit und Intensität seine Wirkung.

Während man früher in der Pathologie des Erwachsenen dem Cl-Ion im NaCl-Molekül den ausschlaggebenden Einfluß bei der Wasserretention zuschrieb (Magnus-Levy 1909, „daß bei der renalen Kochsalzretention und bei den übrigen Formen das Chlorion nicht das Natriumion im Vordergrund steht, wird allgemein angenommen und wohl mit Recht"), haben Beobachtungen der letzten Jahre über Wasserretention durch Natriumbicarbonat bei Diabetes und anderen Krankheitszuständen auch hier an der Bedeutung der ausschlaggebenden Stellung des Cl-Ions gerüttelt. (Blum, Pfeiffer, Falta und Quittner, Hülse.)

Die Erklärung der Ödembereitschaft bei den erwähnten Krankheitsgruppen des Ewachsenen sucht Blum im Zustand der Gewebe. Danach wäre der Alkalihunger des diabetischen Organismus die Ursache, daß das Gewebe von außen ihm zugeführtes Salz und mit ihm das zur Erhaltung des osmotischen Gleichgewichtes nötige Wasser an sich reißt. Zur Stütze dieser Auffassung konnte Blum Versuche anführen, in denen auch bei Gesunden nach Reduktion ihres Salzvorrats durch ausschließliche Ernährung mit Milch auf große Dosen von Nabi deutliche Wasserretention eintrat. Die Veränderung des Gewebes durch die Acidose kann aber nicht als ausreichende Erklärung der Nabi-Ödeme betrachtet werden, da auch ohne Acidose ödemfreie, aber ödembereite Rekonvaleszenten nach Falta und Quittner auf Nabi mit Ödem reagierten.

Ist auch heute die Möglichkeit einer Erzeugung von Ödemen bei dazu disponierten Erwachsenen durch Nabi-Darreichung allgemein anerkannt

das Chlorion ist nicht seiner Rolle bei der Wasserretention entkleidet; denn Widal und Achat (zitiert nach Falta und Quittner) bestätigten zwar die Auslösung des Ödems durch Natrium bicarbonicum, zeigten aber ebenso wie später Falta und Quittner, daß in der Ödemflüssigkeit dem Na äquivalente Mengen Cl zurückgehalten werden, daß also das Nabi-Ödem nicht ohne Beteiligung des Cl zustande kommt. Dem gegenüber hält Labbé (zitiert nach Falta und Quittner) an der Existenz eines „oedeme bicarbonaté“ fest, weil er bei Nabi-Ödemen eine Retention von Cl vermißte.

Eine Entscheidung darüber, ob das Natriumion auch ohne das Chlorion Träger des hydropigenen Effektes ist, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Schon heute aber kann man sagen, daß die beherrschende Rolle bei der wasserspeichernden Wirkung des Kochsalzmoleküls eher dem Na-Ion als dem Cl-Ion zuerkannt werden muß, wobei man allerdings nicht vergessen darf, daß der ausgesprochenste hydropigene Effekt nur da zustande kommt, wo Na und Cl gleichzeitig vorhanden sind. Schon aus dieser Tatsache, die noch unterstrichen wird durch den Chlorgehalt des Nabi-Ödems, folgt die Mahnung, auch die Bedeutung des Cl-Ions bei der Ödembildung nicht zu unterschätzen.

Eine ähnliche wasserretinierende Wirkung, wie sie dem NaCl und im verringerten Maße auch den übrigen Na-Salzen zukommt, ist für andere Salze nicht erweisbar. Sowohl Kalium- als Calciumverbindungen lassen die tägliche Gewichtskurve des Säuglings (bei 4stündlichen Wägungen fand Schloß auch bei einzelnen K- und Ca-Salzen geringgradige und schnell sich wieder ausgleichende Gewichtsanstiege) entweder fast unverändert oder sie veranlassen in den meisten Fällen — insbesondere $CaCl_2$ — Gewichtsabnahme, id est Wasserausschwemmung. Über diese klinischen Tatsachen bestehen keinerlei Differenzen, Meinungsverschiedenheiten traten erst in Erscheinung, als man an die Erklärung dieses divergenten Einflusses der Salze auf den Wasserhaushalt heranging.

Der Mechanismus der Salzwirkung.

Um zu einer Einsicht in die Verschiedenartigkeit der Salzwirkung zu gelangen, wurde der Mineralstoffwechsel nach Darreichung bestimmter Salze untersucht, entweder in 4stündlichen Intervallen oder in ein- oder mehrtägigen Perioden. Ohne auf die seinerzeit heftig geführte Erörterung der auf beiden Wegen gewonnenen Resultate näher einzugehen, seien hier nur jene Ergebnisse herangezogen, die für unser Problem von Bedeutung scheinen: Bei Zulage von Natriumsalzen, vor allem NaCl kam es primär zu einer Retention von Natrium und Chlor und damit zur Wasserretention. Diesen Parallelismus von Wasser- und NaCl-Stoffwechsel zeigen 2 Versuche von L. F. Meyer und Cohn, bei denen die Kochsalzzulage einmal nur Hydratation, das zweite Mal manifestes Ödem ausgelöst hat.

1. Versuch.

Haase. In der II. Periode Zulage von 6 g NaCl pro Tag.

	Einfuhr	Urin	Kot	Bilanz	
G.-A. . . .	7,1964	4,1436	3,3845	− 0,3317	I. Periode (2tägig)
CaO	1,5704	—	1,4265	+ 0,1439	
P_2O_5	1,8867	0,9961	1,0043	− 0,1137	
Cl	1,1491	1,0650	0,1008	− 0,0166	
Na_2O . . .	0,8186	0,6280	0,2174	− 0,0808	
K_2O	1,7392	1,4273	0,3367	− 0,0248	
G.-A. . . .	19,1964	13,8	3,0095	+ 2,3869	II. Periode u. 12,0 NaCl, Gewichtszunahme 130 g
CaO	1,5704	—	1,3237	+ 0,2467	
P_2O_5	1,8867	1,0359	0,8770	− 0,0262	
Cl	8,4102	6,7287	0,1141	+ 1,5674	
Na_2O . . .	7,1882	5,2646	0,1537	+ 1,7699	
K_2O	1,7392	2,0502	0,1538	− 0,4648	
G.-A. . . .	7,1564	6,3220	3,3738	− 2,4994	III. Periode
CaO	1,5704	—	1,6562	− 0,0858	
P_2O_5	1,8867	0,8049	1,1881	− 0,1083	
Cl	1,1491	2,2691	0,0659	− 1,1860	
Na_2O . . .	0,8186	1,6235	0,1065	− 0,9114	
K_2O	1,7392	1,7177	0,1758	− 0,1543	

Unter dem Einfluß der Kochsalzzulage wurden in der II. Periode 1,7699 Na_2O und 1,5674 Cl retiniert, nachdem in der I. Periode die Retention um 0 geschwankt hat. Gleichzeitig erfolgte in der II. Periode eine Gewichts- id est Wasserzunahme von 130 g. Sofort nach Aussetzen der Kochsalzzulage wurde in der III. Periode das vorher zurückgehaltene Na und Cl bis auf einen geringen Rest, bei einer Gewichtsabnahme von 130 g, wieder ausgeschieden.

Als Folie zu diesem Versuche sei ein zweiter wiedergegeben, bei dem 3 Tage lang fortgesetzte Zulage von 2 g NaCl pro Tag zu einer Nahrung von 400 g Halbmilch mit Liebigzucker Ödeme auslöste, die sich in einer Gewichtszunahme von 450 g ausdrückten.

2. Versuch.

H. Z., 3 Monate altes künstlich ernährtes Kind in der Rekonvaleszenz von schwerer Ernährungsstörung, 2tägige Periode.

	NaCl-Einfuhr	NaCl-Urin	NaCl-Kot	NaCl-Bilanz
Kochsalzperiode	5,7569	3,975	0,0507	+ 1,7312
1. Nachperiode	3,7803	5,705	0,3708	− 2,2955
2. „	2,5940	2,640	0,0288	− 0,0748

Dem Wasserzuwachs von 450 g entsprach eine NaCl-Retention von 1,7132, das ist eine Menge, die kleiner ist als es nach der physiologischen Zusammensetzung der Körpersäfte zu erwarten war. Ausschaltung des Kochsalzes hat auch hier sofortige Entwässerung und starke negative Kochsalzbilanz zur Folge. (Kurve 9, S. 589.)

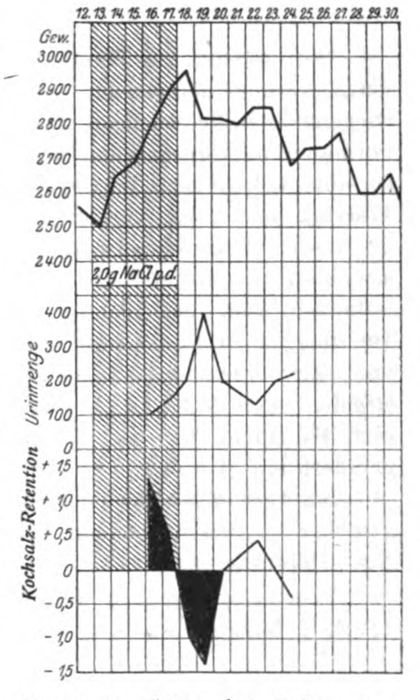
Nicht nur bei Zulage von NaCl sondern auch bei Zufuhr anderer Na-Salze kommt es bemerkenswerterweise zur Retention von Cl

neben Natrium, das geht deutlich aus einem Versuch L. F. Meyers hervor: Zulage von 2 g Natrium phosphoricum pro Tag bei einem ernährungsgestörten Säugling, Ernährung 600 g Halbmilch mit Liebigzucker, Gewichtszunahme 220 g unter deutlicher Ödembildung.

	Cl-Einfuhr (NaCl)	Cl-Urin (NaCl)	Cl-Kot (NaCl)	Cl-Bilanz (NaCl)
Natr. phosph. I. Periode .	2,6924	1,6275	0,0951	+ 0,9698
II. Periode, ohne Natr. phosphoricum	2,6954	2,91	0,0720	– 0,2866

Die Tatsache der Cl-Speicherung durch die Natriumphosphateinfuhr bildet eine gewisse Bestätigung des früher erwähnten Befundes von Falta und Quittner, nach dem die Ödemflüssigkeit, selbst wenn das Ödem durch Nabi-Einfuhr erzeugt war, stets reichlich Chloride enthielt.

Der Parallelismus zwischen Wasserretention einerseits und Na + Cl-Retention andererseits, der in den bisher angeführten Versuchen zum Ausdruck kam und eine Zeitlang als Dogma galt, wurde freilich in anderen Versuchen vermißt. Allein die Tatsache, daß bisweilen bei kohlenhydratreicher und salzarmer Nahrung Wasserretention ohne größeren Cl-Ansatz erfolgte, mußte in die Vorstellung der engen Beziehung zwischen Wasser und Kochsalz eine Bresche schlagen.



Kurve 9. Ödem bei Zulage von 2,0 NaCl pro Tag. Geringe Urinausscheidung, starke positive NaCl-Bilanz während des Ödems, negative NaCl-Bilanz, Steigerung der Urinmenge bei Ödemausschwemmung.

Freunds früher angeführte Versuche hatten bereits gewisse Unstimmigkeiten zwischen Wasser- und NaCl-Ansatz offenbart, und spätere Untersuchungen — Czerny-Keller, L. F. Meyer, Schloß, Klose, Jundell — brachten den Beweis, daß Wasser- und NaCl-Stoffwechsel nicht immer dieselben Wege einschlagen. Lederer ging sogar so weit, jegliche Beziehung zwischen Wasser und Salz abzulehnen, „alle neueren Autoren sind sich darüber klar, daß Salz- und Wasserstoffwechsel getrennte Wege gehen". Stoffwechselversuche von Krasnogorski und Aron könnten Stütze für einen derartig schroff ablehnenden Standpunkt sein.

Krasnogorski deckte zwei bemerkenswerte, bis dahin nicht beobachtete Erscheinungen auf. Erstens fand er in einem Falle eine

beträchtliche Salzretention, ohne daß sie zu der üblichen Wasseranreicherung geführt hätte, zweitens stellte er starke Ödembildung (Versuch 4) bei salzreicher Nahrung ohne entsprechende Salzretention fest.

Versuch 1, Karl Z., 5 Monate alt, 3950 g Gewicht, in der Rekonvaleszenz nach akuter Toxikose, also nach erheblichen Gewichtsverlusten und Körpereinschmelzung. Ernährung Molke, Versuchsdauer 3 Tage. Körpergewichtszunahme 50 g.

Mineralstoffretention.

Ges.-Asche	CaO	MgO	KCl + NaCl	KCl	NaCl	K_2O	Na_2O
8,3667	0,2089	0,075	5,5238	5,0166	0,5072	3,1689	0,2690

Der Ausfall des Versuches erlaubt nach meiner Meinung nicht jenen verallgemeinernden Schluß, den Krasnogorski zog. In überwiegendem Maße wurde Kalium angesetzt, Natrium nur in einer, dem normalen entsprechenden Menge (Cl wurde nicht untersucht). Kalium ist aber bekanntlich im Gegensatz zu Natrium in den Körpersäften und Flüssigkeiten wenig vertreten. Man darf daher wohl annehmen, daß der starke K-Ansatz zum Wiederaufbau von Zellmaterial verwandt, also assimiliert wurde und ein Überschuß von frei kreisendem, nicht assimiliertem Salz, das Wasser verankern könnte, kaum vorhanden war. Im übrigen ist kein Grund vorhanden, für den Säugling eine Ausnahme von der allgemeinen vorhandenen Fähigkeit anzunehmen, unter Umständen auch NaCl in trockner Form zu binden (Retention sèche), eine Fähigkeit, für die die allgemeine Pathologie genügend Beweise geliefert hat (Leva).

Stärkere Beweiskraft kommt der zweiten Beobachtung Krasnogorskis zu, bei der es zur Ödembildung ohne irgendwie beträchtliche NaCl-Retention kam.

Versuch 4 und 5, Arthur W., Gewicht 2480 g, Nahrung in 3 Tagen 1153,8 g Molken, Reaktion: 190 g Gewichtszunahme, Ödem.

Mineralstoffretention.

Ges.-Asche	CaO	MgO	KCl + NaCl	KCl	NaCl	K_2O	Na_2O
0,7657	–0,1603	0,0299	0,7349	0,6683	0,0666	0,4221	0,0354

Es kam also in diesem Falle, trotz der Entwicklung des Ödems, nur zur einer minimalen Natriumretention bei ungefähr normalem Kaliumansatz.

Als Gegenstück zu diesem Ergebnis führte Krasnogorski einen späteren Versuch bei demselben Kinde bei Ernährung mit Frauenmilch an, mit gleicher Gewichtszunahme wie jene, die bei der Molkenernährung sich als Ödem manifestierte. Nun überragten die Ansatzwerte für die einzelnen Mineralstoffe die im ersten Versuch beträchtlich, ohne daß es zu einer Störung des Wasserhaushalts kam.

In 3 Tagen 1509,7 Frauenmilch, Gewichtszunahme 140 g.

Mineralstoffretention.

Ges.-Asche	CaO	MgO	KCl + NaCl	KCl	NaCl	K_2O	Na_2O
1,0138	−0,0586	0,0205	1,4953	1,0220	0,4733	0,6457	0,2510

Krasnogorski ist der Meinung, daß lediglich der Zustand der Kinder, die auf Zufuhr salzreicher Molke größere Mengen von Mineralstoffen retinieren, darüber entscheidet, ob ein Ödem eintritt oder ausbleibt. Gelingt es dem Organismus weder durch abwehrende Ausscheidung noch durch abwehrende Retention der kreisenden Salzmengen Herr zu werden, so soll es zu einer Reizwirkung der Salze auf die Gewebe kommen, durch die die Zellen die Fähigkeit der kolloidalen Wasserbindung verlieren. Die Folge wäre eine Anhäufung nicht assimilierten Wassers im Zwischengewebe Ödem.

Arons Widerspruch gegen die Lehre eines engen Zusammenhangs von Salz- und Wasserhaushalt begründete sich auf die Feststellung, daß es bei Unterernährung und selbst bei Hunger zu einer Wasserretention ohne gleichzeitige Salzzurückhaltung kommen kann.

Ohne Zweifel sind die genannten Versuche geeignet, die obligatorische Verbindung von Hydratation und Salzretention zu erschüttern. Freilich scheint mir Krasnogorskis lapidarer Schlußsatz, „die mit Ödemen auf salzreiche Nahrung reagierenden Kinder retinieren die Salze in bedeutend kleineren Mengen als die gesunden“, weit über das Ziel hinauszuschießen. Vorläufig sollte man wohl in dieser Reaktionsweise bemerkenswerte Ausnahmen von der Regel des Parallelismus zwischen Salz- und Wasserhaushalt erblicken. Diese Ausnahmen sollten den Glauben an das herrschende Gesetz nicht irremachen, sondern uns an die Goethesche Lehre erinnern, „daß auch manches Mitwirkende existiert, dem man nicht sogleich beikommen kann“. Das Mitwirkende in anderen Bindungsmöglichkeiten des Wassers als in physikalisch-osmotischen, in der Wasserbindung durch die Kolloide zu suchen, geben diese scheinbar paradoxen Resultate Veranlassung.

Es bleibt die Frage offen, warum lediglich die Na-Salze und nicht auch die anderen Mineralstoffe in isotonischen Lösungen im klinischen Versuch Wasseransatz hervorrufen. Daß der gleiche osmotische Druck verschiedener Salzlösungen nicht der einzige bei der Diurese wirkende Faktor ist, hat schon Magnus bewiesen, indem er zeigte, daß von isotonischen NaCl- und Na_2SO_4-Lösungen Glaubersalz viel stärker harntreibend wirkte als Kochsalz. Magnus schloß aus der Verschiedenartigkeit von NaCl- und Na_2SO_4-Wirkung auf verschiedenartige elektive Beeinflussung der Nierenelemente.

Diese Verschiedenartigkeit der Salzwirkung auf den Wasserhaushalt des Säuglings suchte Schloß durch die differente Ausfuhrgeschwindigkeit der Salze zu erklären. In seiner ersten Arbeit studierte er im 4stündlichen Intervall die Halogenausscheidung im Urin und folgerte aus der langsam oder stürmisch verlaufenden Cl-Ausscheidung auf ein entsprechendes Verhalten der eingeführten Metalle. Ein solcher Schluß von Halogenanteil auf den Metallanteil mußte aber als unberechtigt erscheinen, nachdem L. F. Meyer und Cohn in Bestätigung und Er-

weiterung der in der Literatur niedergelegten Erfahrungen gezeigt hatte, daß durch Einführung von Salzen — neutralen und basischen — weitgehende Umsetzungen mit Austausch der Ionen im Mineralstoffwechsel stattfinden. Auf Eingabe von $CaCl_2$ antwortete z. B. der Organismus mit einer völlig verschiedenen Retention der beiden Komponenten dieses Salzes, einer Retention von 67,7 Proz. CaO stand eine solche von 12,8 Proz. des eingeführten Cl gegenüber. Dem Einwand L. F. Meyers und Cohns Rechnung tragend, wiederholte Schloß seine Versuche unter Bestimmung nicht nur des Chlors, sondern auch der Metalle. Als Vertreter der hydropigenen Salze prüfte er das NaCl und als Vertreter der anhydropigenen das KCl. Es ergab sich aus diesen umfassenderen Versuchen, daß auf die Einfuhr von NaCl zunächst Retention, dann lang ausgedehnte Ausscheidung von Natrium, Chlor und Wasser erfolgte, auf die Einfuhr von KCl stürmische Ausscheidung von Kalium, Chlor und auch von Natrium.

Tabelle der Mineralstoffausscheidung nach Zulage von 2,0 NaCl und 2,0 KCl (Schloß).

Mineralien-Versuch	Wasser		Ges.-Asche		KCl + NaCl		K_2O		Na_2O		[illegible]
	KCl-Vers.	NaCl-Vers.	KCl-Vers.	NaCl-Vers.	KCl-Vers.	NaCl-Vers.	KCl-Vers.	NaCl-Vers.	KCl-Vers.	NaCl-Vers.	[illegible]
1. Tag	290	277	1,3355	0,6083	0,7569	0,6790	0,2979	0,1951	0,1516	0,1965	[illegible]
2. „ a) . . .	166	25	2,1058	0,2687	2,2019	0,2609	0,5727	0,0315	0,6306	0,1120	[illegible]
„ b) . . .	120	124	0,8336	1,8605	0,9324	1,0431	0,4263	0,1371	0,1369	0,4356	[illegible]
„ c) . . .	124	91	0,3553	0,4011	0,3221	0,3403	0,1625	0,0334	0,0347	0,1525	
2. „ total . .	410	240	3,2947	2,5303	3,4564	0,6443	1,1615	0,2020	0,8022	0,7051	[illegible]
3. „ a) . . .		240		0,6924		0,4939		0,0795		0,1954	
„ b) . . .		169		0,6109		0,5095		0,1062		0,1813	
3. „ total . .		409		1,3033		1,0034		0,1857		0,3767	
1.—3. Tag, Totalsumme . .	700	926	4,6302	4,4419	4,2133	3,3267	1,4594	0,5828	0,9583	1,2763	[illegible]

In den ersten 4 Stunden wurde im KCl-Versuch bereits 2,1058 Ges.-Asche ausgeschieden, während im NaCl-Versuch nur 0,2687 Ges.-Asche zur Ausscheidung gelangt waren. Die Chlorausscheidung übertraf bei der Einfuhr von KCl in der gleichen Zeit die bei Einfuhr von NaCl um das Zehnfache, 0,8650 gegen 0,0... Der geringen Chlorausscheidung im NaCl-Versuch ging die geringe Natriumausscheidung im Urin parallel. Dagegen entsprach der starken Chlorausscheidung im KCl-Versuch nicht nur eine Vermehrung der K_2O-Ausscheidung, sondern eine noch erheblichere der Na_2O-Ausfuhr. Die Ausscheidung des Chlors zeigte also hier eher eine Mehrausfuhr von Natrium als von Kalium an. Nicht zu einem Ion lief die Chlorausscheidung parallel, sondern zu den Gesamtalkalien.

Diese Tatsachen bewogen Schloß zu einer gewissen Modifikation seiner Theorie der Salzwirkung auf den Wasserhaushalt. Die Wasserbindung ist — so folgerte er zunächst — eine auf Grund rein physikalischer Gesetze den Salzen allgemein zukommende Eigenschaft, die allerdings nur bei jenen Salzen deutlich in Erscheinung tritt, die wie das NaCl langsam vom Körper ausgeschieden werden. Verlassen die Salze den Körper rasch, sei es in Form der Einfuhr, sei es — so erweiterte er seine Theorie nun — ausgetauscht durch andere Ionen

dann kommt die Wasserretention nicht zustande, sondern wird sogar in ihr Gegenteil, die Wasserausstoßung, verkehrt. Letzten Endes führte Schloß die verschiedene Ausfuhrgeschwindigkeit der Salze auf ihre allfällige Giftigkeit auf den Körper zurück. Die für den Organismus „harmlosen" Natriumsalze würden danach eher als die „differenten" Kalium- und Calciumsalze retiniert. Später setzte Schloß an die Stelle der Giftigkeit die verschiedene Stärke des Ausscheidungsreizes, den die einzelnen Salze im Organismus auslösten, sah die Ausscheidungsverhältnisse der Salze als ausschlaggebend für die klinische Wirkung an. „Bleibt Molenüberschuß in wirksamer Form im Körper zurück, so haben wir Wasserretention ..., eine Demineralisation, also ein Molenverlust, führt meist zu Wasserverlust." Daß der Ausscheidungsreiz, der von einem Salze ausgeht, nicht nur von diesem, sondern auch von dem Milieu, dem das Salz zugeführt wird, abhängig ist, wurde schon früher hinreichend betont. Es sei noch einmal daran erinnert, daß dieselbe Menge Kochsalz, eingeführt im üblichen Flüssigkeitsvolumen — Wasserretention, in konzentrierter Kost — Wasserausstoßung hervorrufen kann. Wodurch der stärkere Ausscheidungsreiz bei den anhydropigen wirkenden Salzen bedingt ist, darauf blieb Schloß die Antwort schuldig.

Die erweiterte Schloßsche Theorie ist nicht mehr weit entfernt von der Auffassung, wie sie L. F. Meyer und Cohn vertraten. Als bestimmend für den Ausschlag der klinischen Wirkung der dargereichten Salze sprachen L. F. Meyer und Cohn in erster Linie deren Einfluß auf den Mineralstoffwechsel an. Während Einfuhr von Na-Salzen zu einer Salzretention Anlaß gab, führte die Einfuhr verschiedener geprüfter Kalium- und Calciumsalze zur Demineralisation. Als Beispiel sei die Bilanz bei $CaCl_2$-Darreichung angeführt, ein Salz, das im klinischen Versuch die stärkste Wasserentziehung und im Stoffwechsel die ausgesprochenste Demineralisation hervorrief.

Bilanz in der Vor- und Hauptperiode bei Einfuhr von 4 g $CaCl_2$ p. d. in der II. Periode.

	I	II
Ges.-Asche	+ 0,0948	+ 3,5683
CaO	+ 0,3296	+ 2,6065
P_2O_5	+ 0,4898	+ 0,5617
Cl	+ 0,1071	+ 0,5445
Na_2O	+ 0,5376	— 0,0653
K_2O	+ 0,2722	— 0,1620

Auf die Einfuhr von $CaCl_2$ folgten beträchtliche Verschiebungen in der Mineralstoffausscheidung: Anstieg des Na_2O-Wertes im Urin von 364,8 der Vorperiode auf 959,1 mg, Anstieg des K_2O von 960,8 auf 1290,2. Natrium und Kalium erschienen als Begleiter des Chlors, das sehr rasch zur Ausfuhr gebracht wurde — in der Hauptperiode wurden bereits 82 Proz. des Eingeführten wieder ausgeschieden — im Urin. Im ganzen wurden von den gegen die Vorperiode mehr ausgeschiedenen 1549 mg Cl 948,2 mg, also fast zwei Drittel, in Verbindung mit Na und

K ausgeführt. Im Gegensatz zu der raschen Chlorausscheidung stand die langsame des Ca, von dem 67,7 Proz. im Körper verblieb. Die Einwirkung des $CaCl_2$ gipfelte also in einer Ausstoßung der Alkalien unter Zurückhaltung des Kalks.

Die Ursache der Alkalientziehung wurde in dem verschiedenen Schicksal der beiden Bestandteile des eingeführten Salzes im Stoffwechsel gesucht. Der eine Bestandteil — Cl — verläßt den Organismus durch die Niere, der andere — Ca — durch den Darm. Da auf diese Weise Cl von dem zugehörigen Kation getrennt die Niere passiert, scheinen zu seiner Begleitung andere Kationen — Na und K — nötig, die unter Umständen vom Bestand des Organismus abgegeben werden. Das Kation Ca zieht dagegen bei seiner Ausfuhr durch den Darm die Mineralstoffausscheidung aus unbekannten Gründen viel weniger in Mitleidenschaft, möglicherweise kommen die hohen Fettsäuren des Darms als anionische Begleiter des Ca in Betracht.

Für den Einfluß eines Salzes auf den Wasserhaushalt ist es also von wesentlicher Bedeutung, in welcher Weise der Stoffwechsel der übrigen Mineralstoffe, speziell die Alkalien, dadurch alteriert wird. Calcium aceticum z. B., bei dem der Essigsäureanteil zu CO_2 und H_2O verbrannt und CO_2 nur zum Teil durch den Urin ausgeschieden wird, greift nur wenig in das Salzgefüge des Organismus ein; auch $KHCO_3$ verursachte nur eine geringe Steigerung der Werte für Na_2O und Cl im Urin. In keinem Fall kam es bei der Einfuhr dieser Salze zu einer solch beträchtlichen Entziehung von Alkalien, wie bei der Darreichung von Calciumchlorid.

Im ganzen unterschied sich das Versuchsresultat bei der Einfuhr hydropigener Natriumsalze einerseits und anhydropigener Kalium- und Calciumsalze anderseits durch die Verstärkung des Natrium- und Chlorretention im ersten Falle und durch das Ausbleiben des Natrium-Chlorüberschusses unter Umständen sogar durch die Abgabe dieser Ionen im zweiten Falle.

Da weder die Retention von Calcium noch von Kalium, sondern nur die von Cl und Na mit einer Wasserspeicherung verbunden war, konnten allgemein physikalisch-osmotische Eigenschaften der Salze keine Erklärung für diese Differenzen abgeben. L. F. Meyer und Cohn suchten daher diese Erklärung in einer „spezifischen" Wirkung der Na-Ionen. „Die verschiedenen Salze haben zwar verschiedene gemeinsame Salzwirkungen, aber auch ihre besonderen, nur ihnen zukommenden Eigenschaften" (Magnus-Levy). Ein Beispiel solcher spezifischer Salzwirkung sah Krasnogorski in dem Einfluß der Kalksalze auf den Wassergehalt des Knorpels.

Krasnogorski beobachtete beim Einbringen des Knorpels in $CaCl_2$-Lösung weit geringere Gewichtszunahme als beim Verweilen desselben in Wasser oder NaCl-Lösung. Dieses unterschiedliche Verhalten sollte nach Krasnogorskis Auffassung durch eine hemmende Wirkung der Ca-Ionen auf den Quellungsprozeß zustande kommen. Eine Verminderung des Ca-Gehalts in Zellen und Geweben müßte dagegen günstige Bedingungen für ein verstärktes Eindringen von Wasser in das Gewebe erzeugen. Krasnogorski stand nicht an, diese experimentellen Be-

unde am Knorpel auf das allgemeine Problem der Hydratation und des)dems zu übertragen.

So deutete er den Anstieg des Körpergewichts bei Ernährung mit Molke als)uellungserscheinung des Gewebes infolge Kalkmangels in der Molke (Czerny-Keller, S. 669). Den Beweis für seine Auffassung erblickte er darin, daß das Körpergewicht wieder zum Absinken gebracht wird, sobald man die Molke durch Milch, das ist kalkhaltige Nahrung, ersetzt. Den Unterschied zwischen der Wirkung von Molke und Milch lediglich auf den verschiedenen Kalkgehalt der Michungen zurückzuführen, ist aber wohl nicht erlaubt, da die Milch außer Kalk noch eine Reihe organischer Bestandteile zuführt, die eine Gelegenheit zur Assimilation der Molkensalze bieten und dadurch deren hydropigenen Effekt dämpfen.

Eine Verallgemeinerung der Resultate Krasnogorskis ist aber deshalb nicht angängig, weil Wolff bei kritischer Nachprüfung der Quellungsversuche die Methode Krasnogorskis als ungeeignet verworfen hat. Bei Verwendung isotonischer $CaCl_2$- und NaCl-Lösungen lieferten vier Versuche, die Wolff anstellte, Ergebnisse innerhalb der Fehlergrenzen, zwei zeigten eine geringere Gewichtszunahme des Knorpels in Ca-Lösungen als in NaCl-Lösungen. Die Ursache der Wasseraufnahme durch den Knorpel sah Wolff daher nicht in endosmotischen Vorgängen, sondern in einfacher Imbibition. Immerhin muß man nach dem Ergebnis der klinischen und der Stoffwechseluntersuchungen der Ansicht Czerny-Kellers zustimmen, daß Veränderungen des Kalkstoffwechsels mit Veränderungen der Quellungsvorgänge in Zusammenhang zu stehen scheinen.

Ebensowenig wie es gelang, im Experiment einen sicheren Beweis für die Quellungshemmung durch Kalksalze zu finden, ebenso wenig gelang es, eine Quellungsbegünstigung durch das Natrium zu erweisen. Die Quellung des Bindegewebes wurde durch isotonische Lösung der Chloride einwertiger Kationen (NaCl, KCl, NH_4Cl) in genau dem gleichen Grade beeinflußt. (Hauberisser und Schönfeld.)

Wie soll man sich also die Begünstigung der Wasseransammlung im Gewebe durch die Aufnahme von Na-Salzen erklären? Mit Recht wandten sich Hauberisser und Schönfeld gegen den Erklärungsversuch von Schloß, der Wasserretention nur als Folge der verschiedenen Ausscheidungsschnelligkeit der Salze ansah. Eine solche Formulierung dürfte in der Tat das Problem nur verschleiern oder verschieben, man müßte sich dann des weiteren die Frage vorlegen, weshalb werden Natriumsalze eher zurückgehalten als Kalium- und Calciumsalze? Hauberisser und Schönfeld wiesen auf einen anderen Zusammenhang hin, der vielleicht die spezifische Reaktion des Organismus auf Einfuhr von Natriumsalzen erklärt. „Man könnte versucht sein, eine einfache Deutung darin zu sehen, daß das Natriumion etwa in 25facher äquivalenter Menge als das Kaliumion, in 50facher als das Calciumion und 80facher als das Magnesiumion im Blutplasma enthalten ist; da dies einem Gleichgewicht für den normalen Ablauf der Lebensvorgänge entspricht, wäre es verständlich, daß der Organismus eine Reaktion der Abwehr (Eliminierung) bei entsprechend viel kleinerem Überschuß an Kalium-, Calcium- oder Magnesiumionen einleitete als an Natriumionen."

Fügt man diesen Ausführungen noch hinzu, daß der Organismus die Kationen Kalium, Calcium in einer osmotisch unwirksamen Form in den Zellen oder im Skelettsystem ablagern kann, während zur Aufnahme eines Natriumüberschusses in der Hauptsache nur die Körpersäfte zur Verfügung stehen, dann wird die Spezifität der Natriumwirkung einigermaßen verständlich.

Die Kohlenhydrate.

Die wasserspeichernde Wirkung der Kohlenhydrate, den Physiologen schon lange bekannt, ist beim Säugling seit den Untersuchungen der Czernyschen Schule vielfach bearbeitet und sichergestellt worden. Die tägliche Erfahrung belehrt den Kinderarzt, daß den Kohlenhydraten ein besonderer Einfluß auf den Wasserhaushalt zukommt. Die starken Gewichtszunahmen auf Kohlenhydratzulagen, insbesondere bei Austausch des Fettes durch isodyname Mengen von Kohlenhydraten, sind die bekannten Beweise für den wasserretinierenden Effekt, der von den Kohlenhydraten ausgeht. Schon Freund hat durch die früher bereits erwähnten Berechnungen wahrscheinlich gemacht, daß die durch Kohlenhydrat erwirkte Gewichtszunahme durch einen Ansatz von Wasser zu erklären ist. Er zeigte dabei, daß dem Wasseransatz eine Senkung in der Wasserausscheidung durch die Nieren entsprach. Nach Kellers Beobachtungen trat nach Kohlenhydratzulage (Weizenmehl) eine Senkung der Diurese um 10 Proz. ein. In ausführlicher Weise hat in letzter Zeit Niemann den Einfluß der Kohlenhydrate auf die Harnsekretion bearbeitet.

Niemann unterwarf die verschiedenen Faktoren, die auf die Harnwassermenge einen Einfluß ausüben können, die Außentemperatur, die Luftfeuchtigkeit, die Steigerung des Energieumsatzes und der Wärmebildung, exakter Untersuchung und kam nach Ausschaltung aller dieser Faktoren zu dem Schluß, daß 40 bis 50 g Zucker oder Mehl pro Tag beim künstlich genährten Säugling Senkung der Urinmenge und Anstieg der Gewichtskurve hervorrufen. Als Beispiel sei Versuch 4 angeführt.

Am 20. 10.	525 g	Urin	
„ 21. 10.	590 g	„	
„ 22. 10.	**320** g	„	Einfuhr von 45 g Milchzucker in 3 Portionen.
„ 23. 10.	540 g	„	

Den einzelnen Kohlenhydratarten war eine verschieden starke Beeinflussung des Wasserhaushaltes zu eigen. Roggenmehl und Milchzucker bewirkten ebenso wie Soxhlets Nährzucker eine Herabsetzung der Urinmenge, die bei Zulage von Rohrzucker ausblieb. Im Gegensatz dazu beobachtete Angiola Borrino gerade bei Rohrzuckerzulage eine stärkere Verminderung der Urinmenge — freilich bei älteren Kindern.

Gesetzmäßig trat diese Verminderung der Urinmenge nach Kohlenhydratzufuhr freilich nicht ein. Da das einzelne Individuum aber auf

das gleiche Präparat stets in demselben Sinne antwortete, führte Niemann die Art der Reaktion auf konstitutionelle Verschiedenheiten zurück. Positive Reaktion (Urinsenkung, Gewichtszunahme) hielt er für das Zeichen günstiger Verwertung der Kohlenhydrate im Organismus, negative als Kennzeichen eines „ablehnenden Verhaltens“ gegenüber den Kohlenhydraten.

Noch auf anderem Wege wurde der Einfluß der Kohlenhydrate auf den Wasserumsatz bewiesen; durch den Strauß-Volhardschen Wasserversuch (Feststellung der 4stündlichen Wasserausscheidung) zeigte Rietschel, daß durch Kohlenhydrate, besonders Kartoffeln, eine Verzögerung in der Wasserausscheidungskurve stattfand.

Bisher wurde nur von der hydropigenen Wirkung größerer Kohlenhydratmengen gesprochen. Kleinere Kohlenhydratzulagen bleiben unter den üblichen Ernährungsbedingungen zwar ohne sichtbaren Effekt, unter geeigneter Versuchsanlage läßt sich indes erkennen, daß ein gewisses Minimum von Kohlenhydrat in der Nahrung zum Anwuchs überhaupt unerläßlich ist. Besonders scharf hob sich diese Sonderaufgabe der Kohlenhydrate in Versuchen Rosensterns hervor. Bei Ernährung mit fett- und eiweißreicher, aber an Kohlenhydraten sehr armer Mischung (Eiweißmilch + 50 Proz. Fett ohne Zucker) hörte trotz der mehr als ausreichenden Kalorienzufuhr jede Gewichtszunahme auf. Zulage von 5 g Milchzucker pro Tag verursachte sofortige starke Gewichtszunahme von 420 g in einer Woche.

Diese spezifische Wirkung des Zuckers markiert sich auch im Stoffwechsel. Von zwei Versuchen Rosensterns zeigte einer in der Periode mangelhafter Zuckerzufuhr bei sonstiger ausreichender Ernährung negative Bilanzen des N, Cl, Na_2O und K_2O, während die Ca- und P_2O_5-Bilanz keine Einbuße erlitt. Bei Zufuhr von Zucker kehrten sich die negativen Bilanzen sofort in positive um.

Die Kohlenhydrat-Wasserretention unterscheidet sich in einer bedeutsamen Beziehung von der Salz-Wasserretention. Während die Salz-Wasserretention unabhängig von jeder sonstigen Nahrungszufuhr und selbst ohne jede Zufuhr organischer Nährstoffe — lediglich unter der Voraussetzung ausreichenden Wasserangebots — zustande kommt, ist die Kohlenhydratwirkung abhängig vom Angebot anderweitiger Nahrungsstoffe. Im Tierexperiment stellte Grafe fest, daß Überernährung mit Kohlenhydraten ohne Eiweiß nicht nur keinen Gewichtsansatz, sondern manchmal sogar Gewichtsverlust unter starken Wasserabgaben zur Folge hat. Rosenstern teilte eine Anzahl von Beobachtungen mit, die es wahrscheinlich machten, daß das Kohlenhydrat mit den Alkalichloriden und dem Eiweiß „einen Ring von Nährstoffen bildet, die den Wasseransatz beherrschen und zwar so, daß durch das Kohlenhydrat das Wasser und mit ihm die gelösten Salze und die N-haltige Substanz zurückgehalten werden“. Bei Wasserarmut, Salzmangel und Eiweißmanko in der Nahrung hatten selbst größere Kohlenhydratmengen keinen Effekt auf Gewichts- und Wasseransatz. Zulage einer geringen Quantität des fehlenden Nährstoffes genügte, um einen Gewichtsansatz zu erzielen, der in keinem Verhältnis

zu der Menge des dargereichten Stoffes stand. Der Kohlenhydrateffekt scheint danach nur dort in Erscheinung zu treten, wo durch ein gewisses Minimum im Angebot der übrigen Nährstoffe die Bildung von neuem Protoplasma gewährleistet ist; die Salzwirkung dagegen ist unabhängig von der Zellbildung. Damit erklären sich vielleicht die klinisch beobachteten Differenzen zwischen der Kohlenhydratwasser- und der Salzwasserretention (vgl. S. 571) insbesondere auch der raschere Eintritt und die größere Flüchtigkeit des Salzödems gegenüber dem Kohlenhydratödem.

Schwierig ist die Frage zu beantworten, in welcher Weise die Wasserbindung durch Kohlenhydrat vor sich geht. Zunächst hatte man daran gedacht, daß die Deponierung der Kohlenhydrate als Glykogen im Organismus, die bekanntlich unter Einlagerung von 3 Teilen Wasser (Zuntz) erfolgt, die besonderen Beziehungen der Kohlenhydrate zum Wasser erklärt. Mit Recht wurde aber auf die Unstimmigkeit zwischen der Größe der Gewichtszunahme und dem nach der Glykogenbildung berechneten Ansatz hingewiesen. Ebensowenig können die osmotischen Eigenschaften des Zuckers in Betracht kommen, unterliegt doch der größte Teil des eingeführten Kohlenhydrats alsbald nach der Einfuhr der Verbrennung, ohne zur physikalischen Wirkung zu gelangen.

Mit der Mehrzahl neuerer Autoren (Salge, Finkelstein, Czerny-Keller, Brüning, Lederer, Krasnogorski) muß man wohl eine indirekte Wirkung der Kohlenhydrate auf die Quellungsvorgänge der Kolloide annehmen. Auf welchem Wege die Kohlenhydrate die Änderung des Wasserabsorptionsvermögens des Gewebes zustande bringen, entzieht sich allerdings heute noch der Kenntnis.

Das Eiweiß.

Ein hydropigener Einfluß des Eiweißes ist unter den üblichen Bedingungen kaum nachzuweisen. Daß er dennoch vorhanden ist, lehren Beobachtungen bei schlecht gedeihenden Kindern, die mit Frauenmilch ernährt werden. Sowohl in den Reparationszuständen nach schweren Ernährungsstörungen, als auch bei den Gewichtsstillständen konstitutionell minderwertiger Kinder beobachtet man durch die Zulage relativ geringer Eiweißmengen (10 bis 15 pro Tag) sehr häufig gewaltige Gewichtszunahmen bis zu 100 g pro Tag, die durch ihre Größe sich bereits als Wasseransatz charakterisieren. In Stoffwechselversuchen von Howland und Stolte wurde gezeigt, daß bei diesen Gewichtszunahmen gleichzeitig mit dem retinierten Wasser auch anderes Baumaterial zur Neubildung von Protoplasma, sowohl organisches als anorganisches, zurückgehalten wird. Wenn auch die retinierte Wassermenge größer ist, als sie durch die Neubildung protoplasmatischer Substanz, die ungefähr das Vierfache ihres Gewichts an Wasser zu binden imstande wäre, erklärt werden kann, ein extrazellulärer Austritt des Wassers ins Gewebe ist nach Eiweißzulage noch nicht zur Beobachtung gekommen. Man wird sich daher vorstellen müssen, daß das Wasser im Gewebe zur Assimilation gebracht

wird, vielleicht in Form einer Einlagerung gequollenen Eiweißes in die ausgehungerten und geschrumpften Zellen (Schloß).

Das Fett.

Dem Fett wurde bis vor kurzem jede Beziehung zum Wasserhaushalt abgesprochen. Die Erfahrungen beim Kriegsödem haben jedoch neuerdings die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, ob dem Fett nicht ein gewisser antihydropischer Einfluß innewohnt. Aus der Tatsache, daß sich Ödeme beim Erwachsenen besonders häufig bei Fettmangel in der Nahrung einstellten, schloß Strauß auf eine spezielle Aufgabe des Fettes in der Regulierung des Wasserstoffwechsels. Maase und Zondek glaubten sogar, durch Fettzulage Ödemkranke bisweilen entwässern zu können (dreimal positiv, einmal negativ). Dem Kinderarzt ist die Erfahrung geläufig, daß bei Übergang von fettarmer zu fettreicher Kost ein vorübergehender Gewichtsstillstand, bei umgekehrtem Vorgehen eine Gewichtszunahme eintritt. In vielen Fällen wird diese Reaktion auf Fettzulage durch das Schicksal des Fettes im Darm zu erklären sein, da das ernährungsgestörte Kind auf Fetteinfuhr häufig mit einer gesteigerten Alkaliausfuhr durch den Darm und einer Verringerung der Alkaliretention antwortete. Während der Fettdarreichung werden also dem ernährungskranken Kind weniger hydropigene Substanzen zu einer allfälligen Wasserretention zu Gebote stehen. Beweise für eine antihydropische Sonderwirkung des Fettes gibt die Beobachtung beim Säugling nicht an die Hand. Nur soviel kann als sicher bezeichnet werden, daß dem Fett eine positive Wirkung auf die Wasserbindung fehlt.

Das Wasser.

Das Wasser als solches hat keinen direkten hydropigenen Einfluß. Daß es indirekt die Wasserbindung, die von anderen Nährstoffen ausgeübt wird, beeinflußt, wurde bereits erwähnt. Es sei daran erinnert, daß der wasserspeichernde Einfluß der Salze durch ein Manko an Wasser in der Nahrung in sein Gegenteil verkehrt werden kann. Überschüssiges Wasser, das in den Organismus eingeführt wird, gelangt im allgemeinen wieder rasch zur Ausscheidung (Czerny-Keller), und zwar geschieht bei plötzlicher Mehrzufuhr von Wasser die Ableitung in der Hauptsache durch die Nieren (L. F. Meyer). Mit Recht betonte indes Lederer, daß nicht immer die Frage nach dem Einfluß einer Wasserzulage so einfach zu verneinen ist, da das Wasser nicht für sich, sondern im Zusammenhang mit den übrigen Bestandteilen der Nahrung betrachtet werden muß. Wenn mit der Nahrung Stoffe eingeführt werden, die Wasser zu binden imstande sind (Salze, Kolloide), so ist es auch nicht ohne Bedeutung, welche Wassermengen diesen Stoffen zur Bindung verfügbar sind. Auf mittelbare Weise kann also das Wasser bei Gegenwart hydropigener Substanzen an dem Zustandekommen übermäßiger Wasserretention beteiligt sein. Ob freilich die von Lederer bei übermäßig lange fortgesetzter Milchernährung ermittelte Anreicherung des Blutwassergehaltes auf das Mehrangebot von Wasser

zurückzuführen ist, steht dahin; es ist nicht unwahrscheinlich, daß die einseitige und dem Bedarf nicht entsprechende Zusammensetzung der Nahrung in Lederers Fällen die Verschiebung im Wasserhaushalt begünstigte.

Überblicken wir noch einmal die ganze Reihe der Nahrungsbestandteile, so gehören zu der hydropigenen Gruppe Natriumsalze, in erster Linie das Kochsalz, und Kohlenhydrate, zur anhydropigenen Kalksalze und von organischen Nährstoffen vielleicht das Fett. Dem Eiweiß scheint nur unter ganz bestimmten Bedingungen eine wasserspeichernde Wirkung zuzukommen. Von der hydropigen wirkenden Gruppe sind es nur die Natriumsalze, und wieder in erster Linie das Kochsalz, sowie die Kohlenhydrate, die bei einseitiger und vorwiegender Darreichung über die pathologische Hydration hinaus zum Ödem führen können. Stets ist es aber noch ein großer Schritt vom latenten bis zum manifesten Ödem und ob das Gewebe, sei es durch vermehrte Abscheidung, sei es durch Assimilation, des Wasserüberflusses im Körper Herr wird, das dürfte in letztem und entscheidenden Grade weniger von alimentären Einflüssen, als vom Zustand der Körperzelle, von der Konstitution des Kindes abhängen.

V. Die Beziehungen des „Zustandes" des Kindes zum Wasserhaushalt.

So bedeutsam der Einfluß des Zustandes, in dem sich ein Kind befindet, auf den Wasserhaushalt ist, außer den früher erwähnten klinischen Beobachtungen, fehlt jede Einsicht in die Art dieses Zusammenhanges. Nur allgemein läßt sich sagen, daß es wahrscheinlich die Wasseradsorptionsfähigkeit des Gewebes ist, die je nach dem Zustande des Kindes Schwankungen unterliegt. Die vorher zitierten Arbeiten von Freund, Lederer, Aron über die Wasserverankerung bei exsudativer Diathese und Tetanie, die Würdigung des kindlichen Zustandes beim Zustandekommen des Salzödems durch Krasnogorski, die Feststellung der Wasserretention beim Fieber (Köppe), weisen die Richtung für die weitere Forschung.

VI. Die Blutzusammensetzung beim Ödem und Präödem.

Über die Veränderungen, die das Blut bei pathologischer Hydratation und beim Ödem erleidet, hat man sich durch eine Reihe von Untersuchungsmethoden — Bestimmung der Trockensubstanz, des Gefrierpunktes, der Leitfähigkeit, der Viscosität, des Eiweißgehaltes auf refraktometrischem Wege, des Blutkörperchenvolumens (Kritik über die Leistungsfähigkeit der Methoden siehe bei Berend und Tetzner) — Kenntnis verschafft. Bereits der physiologische Ablauf des ersten Lebensjahres zeitigt gewisse Schwankungen im Wassergehalt des Blutes. In den ersten Lebenstagen kommt es zu einer Wasserverarmung, die von Rott und Ruß durch refraktometrische Bestimmungen*) des Blut-

*) Bei der Bestimmung des Wassergehaltes aus der Refraktion ist zu beachten, daß jede Refraktionsänderung an zwei Voraussetzungen gebunden sein

·iweißes festgestellt wurde. Die Refraktionskurve bietet das Spiegel- ›ild der Gewichtskurve dar; dem Tiefstand der Gewichtskurve am ł. Lebenstag entspricht der stärkste Grad der Wasserverarmung, bis nit der Wiedererlangung des Geburtsgewichts der ursprüngliche Wasser- ;ehalt des Blutes wieder erreicht ist. Auch weiterhin nimmt der Blut- vassergehalt nach Lust bis zum 49. Lebenstag, nach Lederer bis zur Mitte des 3. Monats um 6 bis 10 Proz. zu.

Im Durchschnitt enthält das Blut des Neugeborenen 72,7 Proz., las des Säuglings vom 2. Lebensmonat bis zum 1. Jahr 82 Proz. Vasser, und zwar scheint der Blutwassergehalt des künstlich genährten ım diese Zeit den des natürlich genährten etwas zu übertreffen, 82,2 ;egen 81,9 Proz., ähnlich wie Orgler die Zusammensetzung künstlich ;enährter Tiere wasserreicher fand als die natürlich ernährter.

Als Grenzmarke des Wasserbestandes nach oben bezeichnete Lederer len Wert von 83 Proz., entsprechend einem refraktometrisch ermittelten Eiweißgehalt von 5,6 bis 6,6 Proz. Da aber individuelle Unterschiede ›ei diesen Zahlen eine nicht unbeträchtliche Rolle spielen, warnte Ruß 'or Schlüssen aus geringen Differenzen, die oft innerhalb der physio- ogischen Grenzen liegen.

Am Ende des ersten Lebensjahres nähert sich der Blutwasser- ;ehalt dem des Erwachsenen und beträgt nach Abschluß der Säuglings- ›eriode zwischen dem zweiten und 11. Lebensjahre 80 Proz., gegenüber 78,1 bis 79,7 Proz. beim Erwachsenen.

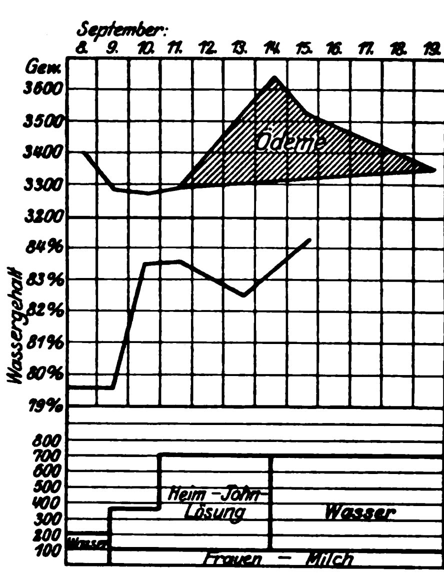
Zu den physiologischen Eigentümlichkeiten des Säuglingsalters darf laher ein größerer Blutwassergehalt, dessen Konzentration mit der Zeit 'ortschreitet, angesehen werden.

Schon im Stadium des Präödems kann es zu einer Verwässerung les Blutes kommen; Reiß hat in einem Fall von latentem Ödem eine Erniedrigung des Eiweißgehaltes bis 4 Proz. (5,6 bis 6,6 normal) fest- ;estellt. Lust sowie Berend und Tetzner bewiesen, daß an den lurch Salzzulage bedingten Schwankungen des Wasserhaushaltes sich ler Blutwassergehalt beteiligt; Entziehung des Kochsalzes führte zu Gewichtsverlust und Senkung der Wasserkurve im Blut, Wiederzulage zur Zunahme des Gewichts und zum Anstieg des Blutwassergehaltes. (Kurve 10.) Das Säuglingsblut vermag Konzentrationsstörungen, bedingt durch Zufuhr größerer Mengen von Salz anscheinend nicht ebenso rasch wieder auszugleichen, wie das Blut des Erwachsenen.

---

kann, erstens an eine Veränderung im Wassergehalt, zweitens an eine Verschiebung des Eiweißgehaltes. Folgerungen aus refraktometrischen Messungen sollten daher nach dem Vorgang von Reiß nur unter vergleichendem Verhalten des Körpergewichtes gezogen werden. Z. B. Anstieg des Körpergewichtes unter Abnahme des Eiweißgehaltes gleich Verdünnung des Blutes durch Wasserretention. Auch bei Berücksichtigung der Körpergewichtsschwankung sehen Berend und Tetzner in einem Schluß aus der refraktometrischen Bestimmung eine Gleichung mit zuviel Unbekannten und schlagen daher vor, Wassergehaltsschwankungen erst da anzunehmen, wo gleichsinnige Veränderungen des Blutkörperchenvolumens vorliegen. Zu klinischen Zwecken dürfte trotz diesem Einwande die Refraktometrie bei fortlaufender Messung ein brauchbarer Wertmesser für den Wasserstand im Blute sein.

In derselben Weise wie Salzzulage bewirkte auch die Kohlehydratzulage, wenn sie von klinischem Erfolg begleitet war, gleichzeitig mit dem Gewichtsanstieg eine Erhöhung des Wassergehaltes im Blut. In einem Fall von Lust stieg z. B. nach Einfuhr von Malzsuppe der Blutwassergehalt in wenigen Tagen von 80,5 auf 83,7 Proz.



Kurve 10. Nach Lust. Kind F. 4 Wochen alt. Gewichts- und Blutwasserkurve eines Kindes, dem wegen einer al. Intoxikation nach $1^1/_2$ Teetagen neben kleinsten Frauenmilchmengen Salzlösungen (Heim-John) per os gegeben wurden. Rapides Ansteigen des Blutwassergehalts schon einige Stunden nachher. Etwas später erst Anstieg des Körpergewichts und Ödem, das nach Weglassen des Salzes verschwindet.

Die Dauer der Hydrämie war recht verschieden, bald währte sie nur einen Tag, bald bestand sie Tage hindurch, ehe das Blut zur Ausgangskonzentration zurückkehrte. Dabei spielte das Verhalten des Gewichtes keine maßgebende Rolle. Es waren nicht immer jene Kinder mit länger dauerndem Gewichtsanstieg, die eine Hydrämie von langer Dauer zeigten und umgekehrt. Ebensowenig war die Höhe der zugeführten Kohlenhydratdosis dabei entscheidend; denn unter Umständen wurde von kleinsten Mengen von Kohlenhydraten in der Nahrung eine beträchtliche Verschiebung im Blutwassergehalt ausgelöst, wie folgender Fall Lederers zeigt. Drei Monate altes künstlich genährtes Kind, hatte Milch mit wenig Zucker erhält $^1/_3$ Milch und Schleim, Anstieg des Blutwassergehaltes von 82,· nach 48 Stunden auf 83,4.

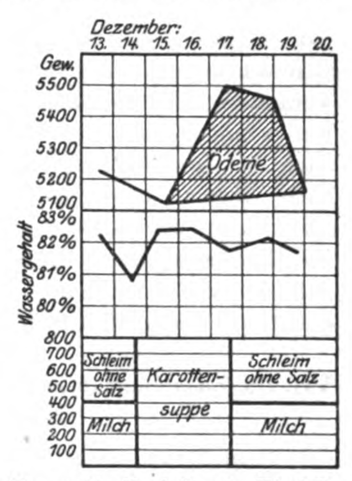
Auch beim Erwachsenen haben Maase und Zondek nach einseitig aus Kohlenhydrat zusammengesetzter Nahrung eine Erhöhung des Blutwassergehaltes beobachtet.

Ausführlich hat sich mit der Wirkung länger fortgesetzter Ernährung mit Kohlenhydraten auf die Veränderungen der physikalischen Eigenschaften des Blutes Salge beschäftigt, in der Hoffnung, dadurch der Pathogenese des Mehlnährschadens näherzukommen. Auf Grund theoretischer Überlegungen ist Salge der Meinung, daß Verschiebungen in der Blutzusammensetzung, insbesondere im Blutwassergehalt erst eintreten, wenn die Zusammensetzung des Organismus bereits schwer, vielleicht nicht wieder herstellbar, gelitten hat. Salge ging dabei von der Voraussetzung aus, daß die Wasserretention im Körper bezüglich ihrer Verteilung im wesentlichen der Quellungsbreite der Kolloide entspricht. Am größten ist die Quellungsmöglichkeit von Muskel und Haut, in denen sich erfahrungsgemäß auch die stärkste Wasseranhäufung

findet, dagegen ist die Quellungsbreite des Blutes gering, so daß eine stärkere Aufnahme von Wasser im Blut nach Salge nicht in Frage kommt. Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutserums sollen daher den höchsten Grad einer Störung im Wasser- und Salzhaushalt anzeigen, weil ihr Eintritt erst erfolgt, wenn es dem Organismus nicht mehr gelingt, das Blut vor tiefgreifenden Veränderungen zu schützen.

Durch Untersuchung der elektrischen Leitfähigkeit und der Gefrierpunktserniedrigung des Blutes stellte Salge fest, daß eine Verminderung des Salzgehaltes in Anfangsstadien des Mehlnährschadens noch fehlt, ja daß es gelegentlich auch Individuen gibt, die trotz lange dauernder Ernährung mit Mehl in der Zusammensetzung des Blutes nicht erschüttert werden. In ausgebildeten Fällen von Mehlnährschaden fanden sich folgende Veränderungen in der Blutzusammensetzung: Senkung des Eiweißgehaltes des Blutserums von 6 bis 6,5 Proz. in der Norm auf 3,9, der Gefrierpunktserniedrigung von 0,56 auf 0,43°, der Leitfähigkeit von 100 bis 104 mal 10^{-4} auf 84 mal 10^{-4}, das entspricht einer Verminderung im Salzgehalt und einer Erhöhung des Wassergehaltes der Säfte. Nach Salges Meinung ist es geradezu die Salzverminderung im „milieu interne“, die die Quellung der Gewebskolloide begünstigt und dadurch die pathologische Hydratation erklärt.

Das manifeste Ödem ist in der Regel ebenso wie beim Erwachsenen von Hydrämie begleitet (Reiß, Lust, Berend-Tetzner). Ein Parallelismus zwischen der Ausbreitung des Ödems und der Stärke der Blutverdünnung findet sich dabei nicht. Bereits einige Stunden nach Zufuhr von Heim-Johnlösung stieg bei einem von Lust untersuchten Säugling (Reparation von Intoxikation) der Blutwassergehalt von 79,3 auf 82,2 Proz., noch vor Eintritt des klinischen Ödems, das erst später auf die starke Wasserretention folgte.



Kurve 11. Nach Lust. Kind B. $5^1/_2$ Mon. Spasmophiles Kind ohne Ernährungsstörung. Vorperiode salzarme Nahrung: geringe Gewichtsabnahme, Senkung des Blutwassergehalts. Auf 800 g Morosche Karottensuppe (Zusstz von 4,8 g NaCl) am nächsten Tag starker Gewichtsanstieg — Ödem. Im Blut nicht die geringste Änderung der Konzentration.

Besonders anschaulich geben die Untersuchungen von Berend und Tetzner die Blutveränderungen wieder, die durch den Eintritt des Ödems hervorgerufen werden. Berend und Tetzner verfolgen den Einfluß stärkerer Kochsalzdosen (Heim-Johnsche Lösung), die während der Untersuchungen zum Ödem führten. Mit dem Eintritt des Ödems kam es zum Sinken des Eiweißgehaltes, des Blutkörperchenvolumens und der Viscosität, während die Leitfähigkeit an dieser gleichmäßigen Abnahme nicht teilnahm, sondern im Gegenteil fast immer erhöht war. Dafür folgende 3 Beispiele:

Nr.	Name	Alter in Monaten	Gewicht in g	Ernährung	Nahrung am Versuchstag
1	Serester	11	5200	750 Halbmilch u. Suppe	750 Heim-John
2	M. Weiß	$3^1/_2$	3900	500 Halbmilch	500 "
3	Hammer	6	2650	400 Frauenmilch u. 200 Buttermilch	750 "

Nr.	Name	Unmittelbar vor dem Versuch					Änderung während des Versuchstages			
		Gewichts-schwankung	Eiweiß in Proz.	Blutkörper-volumen in Proz.	Viscosität	Korr. Δ	Eiweiß in Proz.	Blutkörper-volumen in Proz.	Viscosität	Korr. Δ
1	Serester	+ 250	8,3	38,0	56	—	− 0,5	—	− 7	—
2	M. Weiß	+ 230	7,7	41,7	44	67	− 0,8	0	− 4	− 1
3	Hammer	+ 180	10,0	35,7	—	90	− 1,2	− 2,2	—	+ 21

Gleichzeitig mit der Entwicklung des Ödems (bedingt durch die Zufuhr größerer Salzmengen der Heim-Johnschen Lösung) kam es also zu einer Anreicherung von Wasser und Salzen im Blut, die bemerkenswerterweise auch dann eintrat, wenn eine Ödembildung, ja sogar eine Wasserretention auf die Salzzufuhr ausblieb.

Die Verwässerung des Blutes ist aber nicht obligatorisch mit Ödem verbunden. Lust beobachtete Fälle mit stärkstem Ödem ohne jede Änderung der Blutkonzentration. (Kurve 11.) Man wird aus diesen Beobachtungen kaum den Schluß ziehen dürfen, daß das Blut an den Veränderungen des Salzhaushaltes beim Ödem überhaupt nicht beteiligt war, sondern mit Lust als wahrscheinlich annehmen, daß das Wasser auch in diesen Fällen vorübergehend im Blute Aufnahme gefunden hatte, aber so rasch den Geweben zugeführt wurde, daß etwaige Veränderungen der Feststellung entgingen. In anderen Fällen zeigte sich die Beteiligung des Blutes bei scheinbar normalem Wassergehalt darin, daß gleichzeitig mit der Ausschwemmung der Gewebsödeme eine Senkung des Blutwassergehaltes eintrat.

VII. Die Zusammensetzung des Gesamtorganismus und einzelner Organe beim Ödem und Präödem.

Über die Zusammensetzung des Gesamtorganismus bei ausgebreitetem Ödem (nach Mehlnährschaden) sind wir durch Untersuchungen von Klose unterrichtet. Bemerkenswert war der außerordentlich geringe Fettgehalt des hydropischen Kindeskörpers. Ein vergleichsweise untersuchter Neugeborener-Organismus enthielt 564,32 g Fett, der ödematöse 38,9 g bei ungefähr gleichem Körpergewicht. Da der Fettgehalt des Körpers aber mehr von dem Zustand bestimmt wird, in dem das Ödem eintritt, als vom Ödem selbst, ist es nicht verwunderlich, daß andere Untersucher (Steinitz und Weigert) nach langdauernder Mehlernährung einen hohen Fettgehalt des Säuglingskörpers, 42,17 Proz. des Gesamtgewichtes, festgestellt haben.

Der Wassergehalt des Hydropischen ist nach den Untersuchungen Kloses gegenüber dem des Normalen beträchtlich erhöht, der ödematöse Körper enthielt 2679 g Wasser, der Neugeborene 2117 g.

Die Hydratation ohne Ödem, wie sie nach kohlenhydratreicher Ernährung eintritt, zeigte sich in tierexperimentellen Untersuchungen Weigerts ebenfalls in einer Vermehrung des Wassergehaltes bzw. in einer Verringerung der Trockensubstanz.

Tier ernährt mit Sahne	ergab 41,107	Trockensubstanz
„ „ „ Magermilch	„ 29,58	„
„ „ „ Semmel und Zucker	„ 27,985	„

Eine Ausnahmestellung nimmt ein infolge Mehlnährschadens verstorbenes Kind aus der Untersuchungsreihe von Steinitz und Weigert ein, das einen auffallend niedrigen Wassergehalt aufwies: 58,94 Proz., auf fettfreie Substanz berechnet 77,75 Proz., gegen 81,9 Proz. beim Neugeborenen. Diesen niedrigen Wassergehalt führten Steinitz und Weigert auf die Gewichtsabnahme zurück, die dem Tod des Kindes vorangegangen war.

Immerhin lehren die tierexperimentellen Untersuchungen Tachaus, daß der Hydrops nicht immer Ausdruck eines erhöhten Wasserbestandes sein muß. Wie schon früher angeführt, war der Wassergehalt der künstlich ödematös gemachten Tiere (Verfütterung von Natriumsalzen) von einem Versuch abgesehen, nicht höher als der von Normaltieren; er betrug im Durchschnitt bei 15 Tieren mit Kochsalzödem 74,6 Proz. und bei 12 Normaltieren 74,8 Proz. Es handelte sich hier also nicht um eine Anreicherung des Tierkörpers mit Wasser, sondern um eine pathologische Verschiebung im Wasserhaushalt.

An der Wasserstapelung des Organismus sind die einzelnen Organe in recht verschiedener Weise beteiligt. Nach Klose enthielten, berechnet auf 100 g fettfreie Substanz:

	Neugeborenes	Ödem
Knochen	64,8	70,45
Muskulatur . . .	80,4	87,87
Haut	81,37	92,52
Innere Organe . .	86,34	89,52
Gesamtkörper . .	80,2	87,5

Die Wasserstapelung betrifft also in Übereinstimmung mit experimentellen Ergebnissen der allgemeinen Pathologie (Engels) in der Hauptsache die Gewebe der Muskulatur und Haut. Die auffallende Beteiligung des kindlichen Skelettsystems an der Wasseraufnahme dürfte wohl mit der Quellungsfähigkeit des in dieser Zeit noch nicht endgültig verknöcherten Skeletts zusammenhängen. Die geringste Wasseraufnahme findet in den inneren Organen statt.

Auch bei den latenten Hydropsien infolge lang fortgesetzter Mehlernährung zeigt die Analyse einzelner Organe eine Wasservermehrung,

nach **Frank** und **Stolte** fanden sich in der Leber von Mehlkindern an Trockensubstanz

Therese A.	21,5 Proz.	Vergleichskinder	Neugeborenes	22,96 Proz.
Alfons R.	19,9 „	„	Ekzemkind	27,25 „

Entsprechend dem erhöhten Wassergehalt des ödematösen Gesamtkörpers sollte man auch eine Erhöhung des Mineralstoffgehaltes erwarten, aber diese aprioristische Voraussetzung wird durch Analysen nicht bestätigt. Im Gegenteil es zeigt der Körper des Hydropischen (auf fettfreie Körpersubstanz) nur 2,3 Proz. Gesamtasche, gegenüber 3,52 Proz. bei Neugeborenen. Auch diejenigen Gewebe, die als Wasserstapelplätze hauptsächlich in Frage kommen, Haut und Muskulatur, enthielten prozentisch nicht mehr Gesamtasche als die des Neugeborenen.

	Neugeborene	Ödem
Knochen	15,02	13,33
Muskulatur	0,91	0,85
Haut	0,77	0,63
Innere Organe . .	0,95	0,75
Gesamtkörper . .	3,518	2,83

Wenn auch im Gesamtmineralbestand des Körpers durch das Ödem keine Veränderung eingetreten ist, so haben doch wesentliche und bedeutsame **Verschiebungen** in bezug auf die Beteiligung der einzelnen Mineralstoffe an der Zusammensetzung der Gewebe stattgefunden, und zwar treffen diese Veränderungen hauptsächlich das Natrium und Chlor in Haut und Muskulatur, jenen Geweben, die sowohl als Regulatoren des Wasserhaushaltes als auch — das gilt besonders für die Haut — als Ablagerungsstätten des Natriums und Chlors bekannt sind.

Tabelle nach **Klose**.

		K	Na	Ca	Mg	Cl	P
Knochen	Neugeborenes	1,037	2,141	34,03	0,924	0,827	20,91
	alimentär. Ödem	0,710	2,385	35,90	0,877	1,646	17,60
Muskulatur	Neugeborenes	23,56	14,73	1,785	2,373	10,22	28,90
	alimentär. Ödem	13,04	22,77	2,394	1,192	19,13	15,73
Haut	Neugeborenes	13,44	26,45	2,043	0,7246	18,25	16,53
	alimentär. Ödem	9,624	32,78	1,836	0,9642	27,17	5,22
Innere Organe	Neugeborenes	12,45	18,65	1,125	1,353	10,67	18,13
	alimentär. Ödem	15,42	19,49	1,220	1,712	12,63	15,53

Daß die Chlorspeicherung im wesentlichen in der Haut vor sich geht, hat **Magnus** und seine Schule in tierexperimentellen Studien bewiesen. 28 bis 77 Proz. des nach intravenösen Kochsalzinjektionen retinierten Cl wurden in der Haut abgelagert. Auch **Eppinger** fand 76 Proz. des dargereichten Kochsalzes in der Haut wieder. Wie verschieden sich die einzelnen Gewebe an der Aufnahme des Cl beteiligten, geht aus einer Tabelle **Wahlgreens** hervor.

Chlorverteilung nach Proz.

Haut	Muskeln	Skelett	Blut	Darm	Lunge	Leber	Gehin	Niere
34,95	18,33	17,87	12,44	7,82	3,27	2,60	1,46	1,26

Mehr als ein Drittel des gesamten Körperchlors wird also in der Haut eponiert.

Ganz in derselben Weise wie im Tierversuch zeigten sich auch bei ler Analyse des ödematösen Kindeskörpers eine Anreicherung des Chlors ind Natriums, vor allem in Haut und Muskulatur. Diese Anreicherung ;ing vor sich auf Kosten von Kalium und Phosporsäure, eine Verchiebung, die das Ausbleiben einer Vermehrung des Gesamtmineraltoffgehaltes erklärt. Man wird durch diesen Befund an die Unteruchungen Faltas und Quittners erinnert, die im „Chloridödem“ des Kriegsödems eine Verdrängung der Achloride durch die Chloride iachwiesen.

In mehrfacher Beziehung ist dieses Ergebnis von Interesse: Erstens ls Bestätigung des klinischen und Stoffwechselversuchs, der bei der Iydratation stets ein Parallelismus von Wasser und Natriumchloretention aufzeigte, zweitens als Widerlegung der Annahme Krasnogorskis, daß Wasseranreicherung ohne Retention von Natrium und Chlor zustande kommt.

Auch beim latenten Ödem scheint die Mineralstoffzusammensetzung les Gesamtkörpers eine Veränderung zu erfahren. Steinitz und Weigert fanden nach kohlenhydratreicher Ernährung eine starke Verminderung des Kaliums, Natriums und Chlors, die indes wegen des dem Tod vorausgegangenen Wasserverlustes kaum für unser Problem verwertbar ist. Frank und Stolte stellten eine Erhöhung der Gesamtasche des Natriums und Chlors, eine Verminderung des Kaliums bei der Analyse der Leber von „Mehlkindern“ fest. Die entsprechenden Werte waren:

	Mehlkinder		Vergleichskinder	
Gesamtasche	1,735	1,44	1,358	1,24
Na	0,17	0,175	0,12	0,1012
K	0,2	0,203	0,27	0,2534
Cl	0,175	0,191	0,1255	0,1295

Die Aufspeicherung des Kochsalzes scheint danach nicht nur in den Hauptdepots, Haut und Muskulatur, sondern auch in anderen Organsystemen, wie in der Leber, vor sich zu gehen.

VIII. Pathologische Anatomie.

Der pathologische Anatom hat bisher nicht vermocht, Befunde zu ermitteln, die für das Wesen des idiopathischen Ödems — das latente Ödem ist bisher nicht Gegenstand der Untersuchung gewesen — von Bedeutung gewesen wären. Bezüglich der Veränderungen der ödema-

tösen Gewebe sind wir auf die anatomische Literatur angewiesen. Die Hauptfrage, deren Beantwortung dem Anatomen obliegt, erstreckt sich auf die Lokalisation des Ödems. Sie lautet: Sind die Flüssigkeitsmassen, die beim Ödem im Gewebe vorhanden sind, in den Lücken und Spalträumen des Gewebes angesammelt oder haben die Gewebsfasern und -zellen selbst eine Quellung erfahren? Klemensiewicz beschreibt die anatomischen Veränderungen mit folgenden Worten: „Wer ödematöse Gewebe unter dem Mikroskop betrachtet, findet, daß die Gewebselemente auseinandergewichen sind und Spalträume und Lücken beobachtet werden können, die im normalen Gewebe entweder gar nicht oder nur in geringer Ausdehnung vorhanden sind.“ Quellungserscheinungen in den Zellen sind nach Klemensiewicz' Erfahrungen nicht auszuschließen, ihr Nachweis ist aber bisher nicht gelungen. Während Klemensiewicz also eine Quellung der Gewebselemente ablehnt, sprechen sich andere Anatomen, Schmaus-Herxheimer, dafür aus, daß sich nicht nur die Gewebslücken, sondern auch die Fasern und Zellen des Gewebes selbst mit Flüssigkeit anfüllen und in einem Zustand der Quellung befinden. Daß bei lokalen Stauungszuständen nicht nur die Zellen, sondern auch die Zellkerne an ödematöser Durchtränkung und Quellung teilnehmen, hat Rosenberg festgestellt. Bei der Bedeutung dieser Frage für die Pathogenese wären weitere Untersuchungen in dieser Richtung dringend erwünscht.

Entsprechend der früher herrschenden Gedankenverbindung zwischen Ödem und Nierenerkrankung erstreckten sich die von pädiatrischer Seite angestellten anatomischen Untersuchungen im wesentlichen auf die Niere. Cassel nahm auf Grund des anatomischen Befundes, den er bei mehreren Fällen vom idiopathischen Ödem erhob, das Vorliegen einer parenchymatösen Nephritis an. Die von ihm festgestellten Veränderungen der Niere beschrieb er folgendermaßen: Die Nieren sind gleich groß, die Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche ganz glatt, gelblich-rot mit einzelnen roten Einsprenkelungen, Konsistenz des Nierengewebes eine weiche, fast matschige zu nennen, auf dem Durchschnitt zeigt sich ein auffallender Kontrast zwischen dem roten Mark und der graugelben, nicht verbreiterten Rinde. Glomeruli sind als feine Pünktchen erkennbar. Mikroskopisch in der Rinde wie im Mark, unregelmäßig fleckenweise kleinzellige Proliferationen, die in der Rindenschicht im allgemeinen mehr rundliche, in den Pyramiden und Markstrahlen eine ausgesprochene längliche Form besitzen.

Ebenso wie Cassel fand auch Peiser nephritische Veränderungen bei einem septisch mit Ödem zugrunde gegangenen Säugling, und zwar im wesentlichen eine parenchymatöse Degeneration der Nierenrinde.

Sowohl die Befunde Cassels als die Peisers dürften aber nach dem heutigen Stande des Wissens eher mit komplizierenden Erkrankungen als mit dem Ödem in Verbindung stehen. In den Casselschen Fällen erfolgte der Tod der hydropischen Kinder durch Pneumonie, in der Peiserschen Beobachtung durch Sepsis. Erkrankungen, die ihren Einfluß auch auf die Niere — darin schließe ich mich der Kritik Kra-

ogorskis an — geltend machen müssen. Die Zugehörigkeit dieser Fälle zu den idiopathischen Ödemen muß daher angezweifelt werden.

Die Untersuchung eines komplikationsfreien Falles von idiopathischem Ödem ließ denn auch jede anatomische Veränderung vermissen (L. F. Meyer). Makroskopisch boten die Nieren des 17 Tage nach dem Ödem verstorbenen Kindes nichts Abnormes, mikroskopisch erwiesen sich die Epithelien der Harnkanälchen völlig intakt, zeigten die Glomerulischlingen keine Kernwucherungen, die Harnkanälchen keine Rundzellenanhäufung. Ein Anhalt für eine anatomische Erkrankung der Niere ergab sich nicht. Wenn auch Sammlung eines weiteren anatomisch pathologischen Materials erwünscht ist, bevor man die Beteiligung der Niere an dem Krankheitsbild ausschließt, so sprechen doch die klinischen Erfahrungen bereits gegen eine ätiologische Beteiligung der Niere am essentiellen Hydrops.

IX. Pathogenese des Ödems und des Präödems.

Vor der Erörterung der Pathogenese muß zu der Frage Stellung genommen werden, inwieweit die beiden Phasen der Ödembildung, das latente und das klinische Ödem, die in bezug auf Ätiologie als Einheit betrachtet und behandelt wurden, in ihrem Wesen übereinstimmen und inwieweit sie voneinander verschieden sind. Gemeinsam ist beiden die pathologische Hydratation, verschieden ist die Lokalisation der pathologischen Wasseransammlung.

Je nach der Funktion, die von dem im Organismus befindlichen Wasser ausgeht, scheidet Finkelstein in

1. Lösungswasser,
2. Quellungswasser,
3. Zellbestandswasser.

Diese Einteilung deckt sich ungefähr mit einer Stoltes, der trennt in

1. Zwischenzellwasser,
2. Depotwasser,
3. Zellwasser.

Fügt man das „Lösungswasser“ der Stolteschen Einteilung ein, so erhält man eine erschöpfende Übersicht über die Wasserverteilung im Organismus.

Das Lösungswasser enthält jenen Teil des Körperwassers, der in den Säften die disponiblen organischen und anorganischen Stoffe transportiert. Das Zwischenzellwasser (intercellulär) findet sich normalerweise in geringer Menge in den Spalten und Lücken des Gewebes. Das Quellungs- oder Depotwasser ist innerhalb der Zelle, intracellulär, mit hydrophilem Material (Kolloide, Salze) zur Aufnahme gelangt. Das Quellungswasser repräsentiert nach Tangl die Hauptmenge des Körperwassers und ist „in einer den Kolloiden eigentümlichen Weise mit den Eiweißkörpern und Salzen zu einem heterogenen System verbunden,

das die für Organismen charakteristische Formation festflüssig gallertartig besitzt". Das Zellwasser ist ein integrierender Bestandteil des Protoplasmas selbst und fest mit organischem und anorganischem Material verbunden.

Beiden Stadien des Ödems gemeinsam ist eine pathologische Vermehrung des Depot- oder Quellungswassers. Der wesentliche Unterschied zwischen Präödem und Ödem besteht aber darin, daß beim latenten Ödem die Störung des Wasserhaushaltes auf die intracellulären Wasseranhäufungen beschränkt bleibt (Steigerung von Turgor und Tonus), beim manifesten Ödem dagegen darüber hinaus greift und eine starke Vermehrung des Zwischenzellwassers veranlaßt. Vermochte der Organismus das beim Präödem aufgestapelte Wasser noch durch Bindung an kolloidale und osmotisch wirksame Stoffe innerhalb der Zelle zu assimilieren, so hört diese Assimilationsfähigkeit im hydropischen Stadium auf. Es kommt zur Anhäufung von nicht assimiliertem Wasser im Gewebe.

Ist man nun berechtigt, den Übergang aus dem latenten in das manifeste Stadium des Ödems, aus dem Stadium der Depotwasseranreicherung in das der Vermehrung des Zwischenzellwassers als graduelle Steigerung ein und desselben krankhaften Vorgangs aufzufassen? Etwa wie die Pflanzenzellen durch eine Absorption zu großer Wassermengen zum Bersten kommen. Oder ist der Übergang von intra- zu intercellulärer Wasserspeicherung durch den Hinzutritt einer neuen, noch nicht näher bestimmten Läsion bedingt?

Zugunsten der ersten Auffassung wäre die klinische Beobachtung anzuführen, daß zumeist rein quantitative Unterschiede darüber entscheiden, ob es zur Entwicklung eines latenten oder manifesten Ödems kommt.

Klinische Beobachtungen sind es aber auch, die darauf hinweisen, daß der Hydrops ohne den Vorläufer des Präödems möglich ist, denn bisweilen erfolgt die Ausbreitung ödematöser Zustände so schnell und unvorbereitet, daß das Vorstadium des Präödems nicht beobachtet wird. Es ist daher nicht mit Sicherheit zu sagen, ob das Präödem als obligatorischer Vorläufer der Wassersucht anzusehen ist. Stellt man sich auf den unitarischen Standpunkt, so müßte man weiter folgern, daß das Ödem eintritt, sobald die Zelle, sei es aus Gründen ihrer anatomischen Struktur, sei es auf Grund physikalischer Eigenschaften, sei es endlich infolge pathologischer Durchlässigkeit der Zellmembran, die in ihr aufgestapelten Wassermengen nicht mehr zu bergen vermag. Für eine solche Auffassung könnte die Tatsache verwertet werden, daß oft das Körpergewicht nach dem Verschwinden des Ödems geringer wird als vor demselben.

Im zweiten Falle, bei dualistischer Auffassung, müßte der Hinzutritt eines neuen läsionellen Moments — etwa Störungen im Capillar- und Lymphsystem — zur Erklärung des extracellulären Wasseraustritts herangezogen werden.

Der Pädiater ist im allgemeinen geneigt, auf Grund des klinischen

usammenhanges beider Ödemphasen die unitarische Auffassung vor-
uziehen. Die pathogenetische Fragestellung lautete dann einfach: Auf
elche Weise führen die eingangs angeführten klinisch erweisbaren Be-
ingungen zur pathologischen Hydratation in den Zellen und im Ge-
ebe? Bei der Beantwortung dieser Frage sei erlaubt, von jener
demform auszugehen, die am klarsten zutage liegt, vom rein ali-
nentären Ödem, und auch hier von dem Sonderfall des Salzödems.

Die Tatsache, daß die Zufuhr von Kochsalzlösungen bei jungen Säug-
ingen zu einer verstärkten Retention von Na und Cl und in fast der
Hälfte der Fälle zur Entwicklung eines Ödems führt, muß als eine von dem
iblichen Ablauf abweichende Reaktion des Organismus angesehen werden.
Die Niere", so schreibt Magnus, „ist auf einen bestimmten Gehalt des
Blutes sowohl an Wasser wie an einzelnen harnfähigen Substanzen ein-
estellt, sowie die Konzentration derselben über einen gewissen Schwell-
ert steigt, wird die Niere zu gesteigerter Tätigkeit gezwungen, bei
er hauptsächlich derjenige Blutbestandteil (Wasser, Salz usw.) nach
ußen befördert wird, dessen Konzentration im Blut gesteigert war."
Daß diese abwehrende Reaktion im frühen Säuglingsalter so oft ver-
agt, kann seinen Grund in drei verschiedenen Systemen haben, und
war a) in den Nieren, b) im Gewebe, c) im Gefäßsystem und d)
n den endokrinen Drüsen.

Ad a) Die Nieren standen und stehen bei dem Brightschen Ödem
m Mittelpunkt der pathogenetischen Fragestellung. Während aber bei
lem nephritischen Ödem eine anatomische Erkrankung der Niere Grund-
age für die Annahme einer Insuffizienz bildete, fehlte bei dem idio-
athischen Ödem des Kindes jedwede anatomische Läsion. Trotzdem
md trotz des Fehlens von Eiweiß- und Formelemente im Urin hat
nan auch hier eine funktionelle Störung der Nierentätigkeit, und zwar
ine Dysfunktion der Epithelien der Harnkanälchen (Hutinel, L. F.
Meyer) in Erwägung gezogen und angenommen, daß die Ausschei-
lungsfähigkeit für Salze bei einem gewissen Gehalt des Blutes an Koch-
alz versagen.

In ähnlicher Weise stellten Reiß, Niemann, Berend und Tetzner
lie Niere in den Vordergrund des krankhaften Geschehens. Reiß
prach — in den Fällen von Ödem bei einseitiger Mehlkost — ge-
radezu von einer toxischen Nierenschädigung als Ursache des Ödems.
Berend und Tetzner sahen ebenfalls das Salzausscheidungsvermögen
der Niere als ausschlaggebendes Moment bei der Entwicklung der
Wassersucht an. Eine gut arbeitende Niere scheidet nach Berend
und Tetzners Auffassung den größten Teil des Salzes und damit das
ganze Nahrungs- und eventuell auch Körperwasser aus. Bei schlechter
Nierenfunktion soll ein Teil des Salzes und gleichzeitig mit ihm das
zur Erhaltung der osmotischen Konzentration im Organismus not-
wendige Wasser, unter Umständen in der pathologischen Form des
Ödems, zurückgehalten werden.

Niemann führte die Erschöpfung der Nierentätigkeit auf eine Art
Kapitulation infolge Mehrbelastung zurück.

Beweise für eine solche Funktionsstörung der Niere sind bisher nicht erbracht worden. Man hat vielmehr allen Grund, die funktionelle Leistung der Niere beim jungen Säugling als erstaunlich groß zu bezeichnen, werden doch konzentrierte Salzlösungen in kürzester Frist vom jungen Säugling ausgeschieden, und zwar von eben demselben Individuum, das kurz vorher auf eine Salzwasserlösung mit Ödemen reagierte.

Überdies lehrten die Krasnogorskischen Sonderfälle, in denen auf die Zufuhr von Salzlösungen Ödem ohne verstärkte Salzretention eintrat, daß im Prinzip auch bei prompter Ausscheidung des Salzes durch die Niere das Zustandekommen der Wassersucht möglich ist.

Auch bei der Ödemkrankheit des Erwachsenen konnte der Nachweis einer Nierenstörung nicht erbracht werden, sowohl Wasserausscheidung als Konzentrationsfähigkeit sind nach Schittenhelm und Schlecht intakt. Die beim Kriegsödem beobachtete Verlangsamung der NaCl-Ausscheidung kann daher nicht nephrogener Natur, sondern muß in einer Störung im intermediären Salzaustausch diesseits der Niere begründet sein.

Was für das Salzödem gilt, darf auf alle Formen des essentiellen Ödems ausgedehnt werden. Lediglich für eine Art des Ödems, den Hydrops nach totaler oder partieller Inanition, ist der Weg über die Niere nicht ganz auszuschließen. Klotz hat in bezug auf die Entstehungsbedingungen der Inanitionsödeme eine beachtenswerte Hypothese, gestützt auf Experimente Baers, aufgestellt. Nach Baers Annahme kann der Mangel an harnfähigen Stoffen (Zucker, Eiweiß, Kochsalz, Eiweißabbauprodukte) bei völlig intakten Nieren ebenso zu Ödem führen wie Überfluß dieser Stoffe bei insuffizienten Nieren. Wenn infolge der Inanition Veränderungen in der Blutzusammensetzung im Sinne eines Mangels an harnfähigen Substanzen eintritt, so wird die Reizschwelle der Nierensekretion nicht erreicht werden und eine Sekretion erst wieder beginnen, sobald durch Produktion harnfähiger Stoffe ein genügend starker Nierenreiz ausgeübt wird. Diese Hypothese würde die Retention osmotisch wirksamer Stoffe und im Verein mit ihnen vom Wasser im Verlaufe eines Hungerzustandes ebenso erklären wie den Beginn der Wiederausscheidung bei ausreichender Nahrungszufuhr. Ein Beweis für die Richtigkeit solcher Auffassung steht freilich aus.

Alles in allem muß die Vormachtstellung der Niere in der Pathogenese des kindlichen Ödems heute als erschüttert gelten. Mehr und mehr hat sich das Interesse den „Vornieren“, den Geweben als Regulatoren des Wasserhaushaltes zu physiologischen und pathologischen Zeiten zugewandt.

Ad b) Wer als Kliniker den pathologischen Ablauf des Wasserstoffwechsels von dem latenten Ödem bis zum klinischen Ödem verfolgt muß zur Annahme gedrängt werden, daß es sich beim essentiellen Hydrops nicht um das Versagen der funktionellen Leistungen eines Organs handelt, sondern daß das gesamte Körpergewebe an der Störung teil-

nimmt. Die passive Rolle, die das Gewebe bei den Erklärungsversuchen früher spielte, ist denn auch in den letzten Jahren durch eine aktive ersetzt worden. Basierte diese Wandlung in der Auffassung beim kindlichen Ödem im wesentlichen auf klinischer Beobachtung, so ging sie beim anephritischen Ödem des Erwachsenen mehr von experimentellen Ergebnissen aus. Es waren die Arbeiten M. A. Fischers, die das „Selbstbestimmungsrecht" des Gewebes verkündeten und damit die Frage der Ödembildung in ein neues Licht rückten.

Fischers Lehre gipfelte in dem Satz: Die Ursache der Ödembildung liegt in den Geweben, nicht weil Wasser in sie hineingepreßt wird, werden die Gewebe ödematös, sondern weil sie infolge bestimmter Veränderungen ihrer Qualität Wasser aus jeder erreichbaren Quelle absorbieren. In Analogie mit den Vorgängen bei der Wasserbindung durch Fibrin oder Gelatine schloß Fischer, daß die Wasserbindung durch den Muskel in erster Linie von der Zustandsform der in Muskeln und Gewebe enthaltenen Kolloide bestimmt wird. Im bewußten Gegensatz zu der bisherigen Anschauung, nach der Aufnahme und Abgabe von Wasser im Gewebe im wesentlichen den Gesetzen des osmotischen Druckes folgen, hielt Fischer die Bedingungen zur Bildung des Ödems für gegeben, „wenn die Affinität der Gewebe gegenüber Wasser über jenes Maß gesteigert wird, das man gewohnt ist als das normale zu bezeichnen". Als Hauptursache dieser Erhöhung der Kolloidaffinität gegenüber Wasser ermittelte Fischer im Experiment an toten Gewebsstücken die Anhäufung von Säure im Gewebe und schloß daraus, daß auch beim menschlichen Ödem Anhäufungen von Säure innerhalb der Gewebe letzte Ursache der Ödementwicklung sei.

Der Fischerschen Theorie wurde sowohl von seiten der Physiologen als von seiten der Kliniker widersprochen. A. R. Moore zeigte, daß sich künstliches Ödem, wie es Fischer beschrieben hat, auch ohne die Mitwirkung von Säuren hervorbringen ließ, daß Froschmuskeln in Ringerlösung, zu der kleine Mengen Milchsäure hinzugesetzt waren, schrumpften und nur durch sehr große Säuremengen zur Quellung gebracht wurden; endlich, daß Muskeln in angesäuerter Ringerlösung stets abstarben und starr wurden, bevor eine irgendwie erhebliche Quellung stattfand. Moore lehnte aus diesen Gründen eine Anwendung der Fischerschen Theorie auf das Ödem im lebenden Tierkörper völlig ab.

Von klinischer Seite wurde Fischer entgegengehalten (Eppinger, Klemensiewicz), daß die Vorgänge des künstlichen Ödems, wie es Fischer erzeugte, sich grundsätzlich von dem des natürlichen unterscheiden. Bei diesem herrsche Schwellung, also extracelluläre Hydratation, vor, bei jenem Quellung, d. i. intracelluläre Wasseranreicherung. Es muß dahingestellt bleiben, ob dieser Einwand für das kindliche Ödem zu Recht besteht, denn nach der klinischen Beobachtung sind Quellungsvorgänge beim latenten Ödem nicht auszuschließen. Ohne hier auf die Widerlegung der Fischerschen Hypothese weiter einzugehen, möchte ich den Haupteinwand gegen ihre Geltung mit Tobler darin erblicken, daß die Entstehungsbedingungen

des iodiopathischen Ödems in wesentlichen Zügen eher den Gesetzen der Osmose als denen der Kolloidquellung entsprechen.

Der Schwerpunkt der Fischerschen Theorie — und darin begegnet sie sich mit der klinisch gewonnenen Erfahrung vieler Kinderärzte (Czerny-Keller, Finkelstein, Tobler, Lederer, Schloß, Rietschel) — liegt in der Betonung der Selbststeuerung der Gewebe. Nicht die Niere und nicht das Zirkulationssystem entscheiden letzten Endes darüber, ob es zur Wasseranhäufung im Gewebe kommt, sondern ebenso wie bei der Pflanze, die Zelle selbst*).

Die Zelle selbst wäre es also, die auf alimentäre und auf außerhalb der Ernährungssphäre liegende Einflüsse hin eine derartige Veränderung ihres Zustandes erfährt, daß sie mit einer Vermehrung der Wasseranziehung antwortet. Am einfachsten läge das Problem wiederum bei dem Salzödem. Auf Zufuhr größerer Salzmengen müßte zunächst eine Einwanderung von Kochsalz in die Zelle erfolgen, sei es infolge einer Avidität nach Kochsalz, die der jugendlichen Zelle anscheinend zu eigen ist, sei es zur Wahrung der Konstanz der Blutzusammensetzung. Mit der Kochsalzanreicherung der Zelle wäre dann aus physikalischen Gründen eine Erhöhung der Wasseravidität verbunden (intrazelluläre Hydratation). Auf ähnlichem Wege wäre die Wasserspeicherung zu erklären, die von den Kohlenhydraten, speziell von den Mehlen ausgeht, mit dem Unterschied, daß es sich bei der Kochsalzwasserretention — mit Ausnahme der Krasnogorskischen Sonderfälle — um osmotische, bei der Kohlenhydratwasserretention um kolloidale Vorgänge handelt.

Die gleiche Zustandänderung der Zelle, wie sie durch Kohlenhydrat- und Salzzufuhr erzeugt würde, müßte in allen jenen Fällen zustande kommen, in denen eine solche einseitige Ernährungsweise als Ursache des Ödems nicht in Frage kommt. Bei Frühgeborenen und debilen Neugeborenen, bei Dekomposition, Inanition wäre eine Änderung der Zellqualität als Teilerscheinung einer abnormen Säftemischung wohl vorstellbar, dagegen bleibt völlig dunkel, wie die vermehrte Wasseranziehung der Zelle bei Infektionen, bei Tetanie, Barlow und hydropischer Konstitution zu erklären ist.

Alles in allem muß man zugeben, daß auch die Gewebstheorie

*) Auch beim Kriegsödem der Erwachsenen halten eine Reihe von Autoren (Jansen, Lippmann, Schittenhelm und Schlecht, Hülse) die Gewebsalteration, hervorgerufen durch quantitative und qualitative Insuffizienz der Nahrung, für das Primäre bei der Entstehung der Wassersucht. Nach Hülse kommt es zum Ödem, „wenn das Aufnahmevermögen der Gewebskolloide für Wasser unter dem Einfluß angestauter krystalloider Stoffe über das als normal bezeichnete Maß gesteigert war". Schittenhelm-Schlecht betonen die nahe Verwandtschaft zwischen der Ödemkrankheit und dem Mehlnährschaden des Säuglings und sind der Ansicht, daß die mangelhafte und einseitige Ernährung hier wie da zu fehlerhafter Zusammensetzung der Gewebe und damit auch der Gefäße, speziell der Capillaren führt. Die Beobachtung, daß im postödematösen Stadium die Erzeugnng von Ödem durch Zufuhr großer Mengen Wasser und Kochsalz nur gelingt bei gleichzeitiger Unterernährung, nicht aber bei kalorisch ausreichender Kost gibt dieser Auffassung gute Stütze.

auf viele Fragen die Antwort schuldig bleibt, selbst wenn man den Übergang von intracellulärer Hydratation zu intercellulärer Wasseranhäufung, der noch des Beweises bedarf, akzeptiert.

Man hat daher allen Grund, auch die dritte Möglichkeit der Ödemgenese durch Erhöhung der Permeabilität der Blut- und Lymphgefäßwände in den Kreis der Betrachtungen zu ziehen.

Ad c) Die alte Bright-Bartelssche Lehre über die Entstehung des nephritischen Ödems stellte die Hydrämie in Verbindung mit einer Zunahme der Blutmenge in den Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens. Nachdem aber die vielzitierten Conheim-Lichtheimschen Versuche, deren Beweiskraft durch Experimente von Gärtner und Albu nicht zu erschüttern war, gezeigt hatten, daß weder die Verdünnung des Blutes, noch die Vermehrung des im Organismus kreisenden Flüssigkeitsquantums imstande waren beim Tier Wassersucht zu erzeugen, konnte die Brightsche Auffassung nicht mehr aufrechterhalten werden. Cohnheim und Lichtheim infundierten ihren Versuchstieren in die Vena jugularis so lange physiologische Kochsalzlösung, bis sie starben, in der Regel eine Flüssigkeitsmenge von 46 Proz. des Körpergewichts, bei geöffneten Bauchdecken bis 92 Proz. In keinem ihrer Versuche, auch nicht nach stärkster Infusion trat auch nur eine Spur von Hautödem auf, lediglich eine beträchtliche Vermehrung des Flüssigkeitstranssudats im Gewebe einer Reihe von Organen trat ein. Dagegen kam es zu Anasarka, wenn gleichzeitig entzündliche oder sonstige Veränderungen der Haut- und Unterhautgefäße, z. B. durch Pinselung mit Jodtinktur, gesetzt wurden. In ähnlicher Weise gelang später Magnus, der die Studien Cohnheims wieder aufnahm, die Erzeugung von Anasarka durch die Kombination von hydrämischer Plethora und einer Gefäßläsion. Nur wenn die Gefäßwände abgestorben (Infusion beim toten Tier) oder durch Gifte (Chloroform, Äther) geschädigt waren, nur dann führte die Infundierung großer Mengen von Kochsalzlösung zum Ödem. Die normale Capillarwand hat also, so schloß Magnus aus diesen Versuchen, die Fähigkeit, dem Durchtritt von Flüssigkeit aus dem Gewebe einen Widerstand entgegenzusetzen. Diese an den intakten Zustand der Gefäßendothelien gebundene Eigenschaft müßte also mit ihrem Absterben schwinden und durch Einwirkung bestimmter Gifte und Stoffwechselprodukte geschwächt werden. Derartig wirkende Gifte sollen nun beim nephritischen Ödem infolge der Erkrankung der Niere im Kreislauf zurückgehalten werden und die Funktionsverminderung der Capillarwände bedingen.

Für eine Retention von Capillargiften beim essentiellen Ödem besitzen wir keinen Anhalt, da die Niere keine krankhafte Veränderung zeigt. Die Möglichkeit einer Capillarveränderung wäre aber auch hier nicht abzulehnen, sie könnte ausgehen von einer Dyskrasie der Körpersäfte, die eine „Mal nutrition“ der Gefäßwände zur Folge hätte. Daß eine Capillarschädigung, entstanden auf dem Wege einer Ernährungsstörung des Blut- und Gefäßsystems, als Ursache des idiopathischen Ödems in Frage kommt, hat schon im Jahre 1854 Virchow (Hand-

buch 1854, Bd. 1, S. 219, zitiert nach **Cohnheim**) vertreten. Voraussetzung zu dieser Genese des Ödems wäre allerdings eine Dyskrasie, wie sie bei dem alimentären oder Inanitionsödem nicht unwahrscheinlich ist. Die Verarmung des Blutes an Eiweiß und Lipoiden, wie man sie bei der Ödemkrankheit festgestellt hat, könnte in diesem Sinne verwertet werden. Will man für das Ödem bei Infektionen, bei Tetanie, bei hydropischer Konstitution usw. ebenfalls an der Annahme einer Capillarschädigung festhalten, so wäre das nur möglich, wenn das Protoplasma der Gefäßendothelien von der gleichen Zustandänderung, wie sie für das Zellprotoplasma angenommen wurde, betroffen wäre, eine Auffassung die durch keine Tatsache gestützt ist.

Daß der Weg zum Ödem über die Capillarschädigung führt, wird besonders von seiten der Internisten vermutet. Eine stärkere Durchlässigkeit der Gefäße beim Kriegsödem halten **Falta** und **Quittner** („Man bekommt wieder Respekt vor den Endothelien der Gefäße"), **Schiff, Rumpel, Maase** und **Zondek, Knack** und **Neumann, His** für wahrscheinlich. **Schittenhelm** und **Schlecht** nehmen an, daß die chronische Unterernährung gleichzeitig zu einer erhöhten Affinität der Gewebe für Wasser und Kochsalz **und** zu einer abnormen Durchlässigkeit der Gefäße führt.

In der pädiatrischen Literatur spielt die Gefäßpermeabilität eine geringere Rolle; nur **Stöltzner, Langstein** und **Baginsky** ziehen sie in Erwägung.

Ad. d) Wenn wir unsere Anschauung über die Genese des idiopathischen Ödems dahin zusammenfassen, daß **sowohl** die Zelle **als auch das Capillarsystem** für die Störungen im Wasserhaushalt verantwortlich sind, so soll doch nicht unerwähnt bleiben, daß nach neueren Ergebnissen auch Störungen endokriner Drüsen, besonders der Thyreoidea, bei der Entwickelung hydropischer Zustände vielleicht nicht ohne Bedeutung sind. In ausgedehnten Versuchen hat **Eppinger** bewiesen, daß auf Exstirpation der Thyreoidea eine Verminderung der Kochsalzausscheidung, und auf Einfuhr von Thyreoidea eine Beschleunigung des Kochsalzexportes eintritt. Da eine spezifische Wirkung des Schilddrüsenapparates auf die Nierenfunktion nicht festgestellt werden konnte, verlegte **Eppinger** den Angriffspunkt der Schilddrüsenwirkung in das Gewebe. In einer regeren Zellfunktion des schilddrüsengefütterten Tieres, in einem Nachlassen der Gewebstätigkeit beim thyreopriven suchte **Eppinger** den Grund, warum einmal injizierte physiologische Kochsalzlösung rasch zur Resorption und Ausscheidung im Harn gelangt, ein anderes Mal nach Schilddrüsenexstirpation längere Zeit im Unterhautzellgewebe verweilte. Bestätigt sich diese Mitwirkung endokriner Drüsen bei der Regulierung des Wasser- und Salzstoffwechsels, so müßte man auch bei der Entwicklung des essentiellen Ödems im Kindesalter an eine Dysfunktion der Thyreoidea denken. Die Ödeme bei spasmophiler Diathese, deren Ursache bekanntlich in einer Läsion der Epithelkörperchen gesucht wird, erhalten unter dieser Auffassung eine besondere Beleuchtung.

X. Therapie.

Bei der Behandlung des Ödems muß als Leitmotiv gelten, daß das Ödem zumeist das Symptom einer tieferliegenden Erkrankung ist, deren Behandlung wichtiger sein kann als die des Ödems selbst. Und so richtet sich auch die Vorhersage weniger nach dem Grad der Wassersucht, als nach der vorliegenden Grundkrankheit. Das dankbarste Feld für die Behandlung bietet die Form der Wassersucht, die auf rein alimentärer Grundlage (Salz- oder Mehlnährschaden) entstanden ist. Die Behandlung wird um so schwieriger sein, je weniger Fehler in der Ernährungsweise und je mehr allgemeine Zustandsänderungen an der Entwicklung des Ödems beteiligt waren. Eine einheitliche Behandlungsweise für das idiopathische Ödem im Säuglingsalter anzugeben ist aus diesen Gründen nicht möglich.

Am schnellsten ist das Ödem zu beseitigen, das nach salzreichen Nährmischungen (Morosche Karottensuppe, Heim-Johnsche, Ringerlösung) entstanden ist. Ausschaltung der Salzlösung aus der Nahrung führt in der Regel rasch zur Ödemausschwemmung.

Nicht ebenso leicht gestaltet sich die Behandlung des Ödems beim hydrämischen Typus des Mehlnährschadens, weil hier der Gesamternährungszustand des Patienten durch die fehlerhafte Ernährung stark in Mitleidenschaft gezogen zu sein pflegt. Die diätetische Behandlung sucht das Ziel der Entwässerung durch eine „Kontrasternährung“ (Thiemich) zu erreichen:

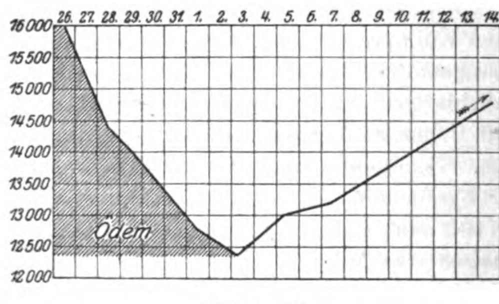
1. durch Verminderung der wasserbindenden Nährstoffgruppen (Kohlenhydrat und Salze),
2. durch Anreicherung der anhydropigenen Nährstoffgruppen (Fett, evtl. Kalksalze),
3. durch Einschränkung der zugeführten Flüssigkeitsmenge.

Am radikalsten müßte also nach Volhards Vorgang beim nephritischen Ödem eine kurz dauernde völlige Nahrungs- und Wasserentziehung oder die Darreichung einer Nahrung wirken, die vorübergehend weder Salze noch Kohlenhydrate enthält (Suspendierung des Kasein-Fettanteils der Milch im Wasser). Ist aber eine so energische Behandlung zu empfehlen? Wohl ist dadurch eine schnelle Entödematisierung zu erzielen, aber jede rapide Entwässerung kann, zumal bei trophohlabilen Kindern, zu bedrohlichen Kollapszuständen Veranlassung geben; Untertemperatur und Pulsverlangsamung zeigen die Gefährdung durch solche Therapie an. Es empfiehlt sich daher, von allzu energischen Diätänderungen abzusehen und lieber eine langsame Entwässerung des Patienten in Kauf zu nehmen. Schonende Entwässerung gelingt im allgemeinen durch eine Nahrungszusammensetzung, die nur $^2/_3$ des normalen Flüssigkeitsbedarfs (100 statt 150 g pro kg Körpergewicht), die die Hälfte des Molkengehaltes der Milch und Kohlenhydrate nur in einem Zusatz von 3 bis 5 Proz. enthält. Z. B. $^1/_2$ Milch-Wassermischung mit 3 bis 5 Proz. Zucker oder Eiweißmilch mit 3 bis 5 Proz.

Zucker. Bei der Behandlung des Ödems beim Mehlnährschaden pflegt man in den ersten Tagen unter dem energetischen Bedarf zu bleiben und mit Zufuhr von kleinen Mengen Vollmilch (danach Wasser) zu beginnen. Um späterhin einerseits den kalorischen Bedarf zu decken, anderseits größere Flüssigkeitsmengen zu vermeiden, dürfte sich die Anreicherung der Nahrung mit frisch aus der Milch gefälltem Käse oder die Darreichung konzentrierter Nährmischungen (z. B. konzentrierte Eiweißmilch mit Zuckerzusatz) empfehlen.

Je stärker das Grundleiden an der Erzeugung des Ödems mitgewirkt hat, desto mehr muß die Behandlung von einer schematisierenden zur individualisierenden werden. Hydropische Zustände als Begleiterscheinungen der Dekomposition, von Infektionen, Tetanie, Barlow, bedürfen in vielen Fällen überhaupt keiner speziellen Behandlung, weil selbst ausgebreitete Wassersucht sich spontan zurückbildet, wenn eine günstige Beeinflussung des Grundleidens erreicht wird. Man wird also in allen diesen Fällen jene diätetische Behandlung zu wählen haben, die für die Grunderkrankung indiziert ist, mit der Einschränkung, daß man mit der Darreichung hydropigener Nährstoffe besonders vorsichtig zu Werke geht. In erster Linie wird Frauenmilch überall da zu empfehlen sein, wo es sich um Ödeme im ersten Trimenon handelt, denn nur durch Frauenmilchzufuhr ist die schnellste Reparation der erkrankten Gewebe zu erwarten. Bei älteren Kindern wird man auch mit jenen künstlichen Nährmischungen die Entwässerung erreichen, die die zugrunde liegende Erkrankung günstig zu beeinflussen imstande sind.

Eine besondere Stellung nimmt die Behandlung der Inanitionsödeme ein, wie sie im Säuglingsalter gelegentlich bei Pylorusstenose und bei älteren Kindern durch die Ungunst der Kriegszeit zur Beobachtung kamen. Beobachtungen bei stark unterernährten jungen Kindern Polens haben mich gelehrt, daß es hier vor allem auf das Angebot einer qualitativ und quantitativ ausreichenden Nahrung ankommt, um die Entwässerung zu erzielen. Die Vermeidung hydropigener Nährstoffe scheint dabei weniger wichtig zu sein, sogar trotz Salzzulage kann das Ödem zum Schwinden gebracht werden, wie aus folgendem Beispiel hervorgeht.



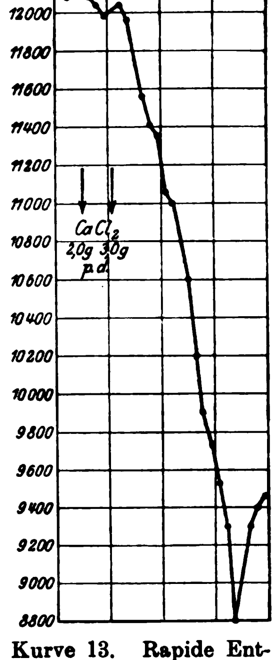
Kurve 12.

4 Jahre altes Kind mit schweren allgemeinen Ödemen. Urin Albumin 0. Auch die Mutter leidet an Kriegsödemen.

Ernährung: Fleisch, Brot, Milch, gesalzene Brühsuppe, Gemüse, Kartoffeln. Also keineswegs salzarme Nahrung. Rapides Schwinden der Ödeme, nach 6 Tagen ödemfrei, bei der späteren Zunahme frisches, gesundes Aussehen, keine Spur von Ödemen. (Kurve 12.)

Die diätetische Behandlung kann nur in geringem Umfang durch arzneiliche Verordnungen unterstützt werden. Wenig Erfolg verspricht die Verordnung von diuretischen Mitteln; nur Digitalis kann da indiziert sein, wo man eine Mitbeteiligung des Herzens an dem Krankeitsbild vermutet. Da die Ausschwemmung des Ödems eine starke Belastung für den Kreislauf bedeutet, wird man schon aus prophylaktischen Gründen der Anwendung von Digitalispräparaten nicht entraten wollen.

Calcium lacticum, das zur Erzielung der „Abdichtung der Gefäßwände“ empfohlen wurde, scheint ohne entsprechende Änderung der Diät kaum von praktischem Nutzen zu sein. Größeren Einfluß sieht man von dem demineralisierenden (vgl. Seite 598) Calcium-Chlorid. Ebenso wie bei dem nephritischen Ödem des Erwachsenen (Schultz) glaube ich auch beim idiopathischen Ödem des Kindes gelegentlich einen günstigen Einfluß des Calcium-Chlorids auf die Entwässerung gesehen zu haben. Tagesdose 3 bis 5 g. (Kurve 13.)



Kurve 13. Rapide Entwässerung nach Zufuhr von 2, dann 3 g $CaCl_2$ p. d.

Physikalische Hilfsmittel, wie Schwitzprozeduren, heiße Bäder wird man bei Kreislaufschwäche besser vermeiden.

Mit Vorteil kann man eine Entlastung der Nierentätigkeit durch eine Wasserableitung nach dem Darm hin versuchen. Am besten eignet sich dazu Magnesium sulfuricum, eine Messerspitze im Säuglingsalter und einen halben Teelöffel im jungen Kindesalter auf etwa 100 g Wasser.

Autorenregister.

Die *kursiv* gedruckten Zahlen beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

Sachregister.

Inhalt der Bände I—XVII.

I. Autorenregister.

II. Sachregister.

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

